

Aus der Forschergruppe Diabetes (Klinik), München
Leiter: Prof.Dr.H.Mehnert

Schlafverhalten und Sekretion von Wachstumshormon
bei Typ-I-Diabetikern unter Berücksichtigung
nächtlicher Hypoglykämien

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingrid, Maria Färber
aus München
München 1988



Aus der Forschergruppe Diabetes (Klinik), München
Leiter: Prof.Dr.H.Mehnert

Schlafverhalten und Sekretion von Wachstumshormon
bei Typ-I-Diabetikern unter Berücksichtigung
nächtlicher Hypoglykämien

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingrid, Maria Färber
aus München
München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Mehnert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Schwandt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Lann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.88

Ich danke dem Institut für Diabetesforschung München (Vorstand: Prof.Dr.H.Mehnert) und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie (Leiter Prof.Dr.D.Ploog), welche die Untersuchungen, die dieser Dissertation zugrunde liegen, konzipiert und alle nötigen Geräte zur Verfügung gestellt haben.

Herrn Dr. H. Walter und Herrn Dr. H. Schulz, die mir die Mitarbeit an der Studie ermöglichten, danke ich gleichermaßen von Herzen dafür, daß sie mich in so vielfältiger Weise unterstützten.

Sie führten mich in die Methodik und Problematik dieser Arbeit ein und gaben mir wertvolle Anregungen bei der Auswertung und Niederschrift. Ihre konstruktive Kritik half mir, den Inhalt der vorliegenden Arbeit um manche Idee zu bereichern, einige Irrtümer zu vermeiden und den sprachlichen Ausdruck zu verbessern.

Eine angenehme Pflicht ist es mir, Frau L. Meyrahn für die Einführung sowie die Hilfestellung bei allen Belangen der polygraphischen Schlafableitung zu danken.

Ebenfalls ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei allen medizinisch technischen Assistentinnen des Instituts für Diabetesforschung für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Messung der Proben und der Auswertung der Daten.

Es ist mir eine Freude, Frau I. Karg zu danken, ohne deren Mitarbeit die Durchführung der nächtlichen Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
Zusammenfassung	1
Einleitung	4
Material	
1. Geräte	8
2. Substanzen	10
Versuchsplan	12
Allgemeiner Ablauf des Versuchs	13
Versuchsteilnehmer	
1. Auswahlkriterien	15
2. Biographische Daten der Kontrollpersonen	16
3. Biographische und klinische Daten der Patienten	17
Anzahl und Bedingungen der Untersuchungs- nächte	18
Methoden	
1. Polysomnographie	20
- Parameter der Schlafableitung	20
- Kleben der Elektroden	24
- Schlafstadien	25
- Schlaf-Variable	30
2. Blutabnahmesystem	32
- Weiterverarbeitung der Blutproben	37
- Bestimmung von Wachstumshormon	40
- Bestimmung weiterer Blutparameter	41
- Statistische Methoden	42
Abweichungen vom Versuchsprotokoll	43

<u>Ergebnisse</u>	<u>Seite</u>
I. Ergebnisse zum Schlaf	47
1. Schlafverhalten von Kontrollpersonen und Diabetikern in der Adaptationsnacht	47
2. Schlafverhalten der Kontrollpersonen in der Nacht A und der Blutentnahmenacht (Nacht B)	49
3. Schlafverhalten der Diabetiker in der Nacht A und B	52
4. Schlafverhalten von Kontrollpersonen und Diabetikern in der Nacht B	54
5. Schlafverhalten der Diabetiker in den Nächten mit und ohne Hypoglykämie	56
6. Einfluß der Hypoglykämie auf das Schlaf-EEG	58
7. Deltaschlaf	58
8. Zusammenfassung der Schlafergebnisse	58
II. Ergebnisse zum Wachstumshormon (HGH)	60
1. HGH-Sekretion zum Zeitpunkt "Licht aus"	60
2. Sekretionsmaximum von HGH	60
3. Sekretionspausen von HGH	61
4. HGH-Gesamtfläche	61
5. Zusammenfassung der HGH-Ergebnisse	62
<u>Diskussion</u>	63
1. Diskussion der Schlafuntersuchung	63
- Adaptationsnacht	63
- Blutentnahmenacht mit stabilem BZ	64
- Nacht mit hypoglykämischer Episode	66
2. Diskussion der Ergebnisse zum Wachstumshormon	69

	<u>Seite</u>
Literaturverzeichnis	75
Tabellen und Abbildungen	83
<u>Lebenslauf</u>	115

ZUSAMMENFASSUNG

Hypoglykämien treten beim Versuch einer nahezu normoglykämischen Einstellung bei Typ-I-Diabetikern häufig in der Nacht auf und werden von den Patienten oft nicht bemerkt.

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um das Schlafverhalten sowie den Einfluß hypoglykämischer Episoden auf den Schlaf von juvenilen Diabetikern zu überprüfen. Ein besonderes Augenmerk galt möglichen EEG-Veränderungen, wie sie bei wachen Patienten während einer Unterzuckerung festgestellt wurden.

Zusätzlich galt es, das Sekretionsmuster des Wachstumshormons, welches einer Vielzahl verschiedenster Stimuli unterliegt, zu analysieren.

Acht männliche Typ-I-Diabetiker im Alter von 17 bis 32 Jahren wurden in drei aufeinanderfolgenden Nächten untersucht. Keiner der Patienten hatte diabetes bedingte Spätkomplikationen. Der Schlaf wurde polygraphisch mit dem Elektroencephalogramm (EEG), dem Elektrookulogramm (EOG), dem Elektromyogramm (EMG), dem Elektrokardiogramm (EKG) sowie der Messung der Körperbewegungen (Aktogramm) aufgezeichnet. Unter Schlaflabor ähnlichen Bedingungen diente die erste Nacht der Eingewöhnung. In den folgenden beiden Nächten wurden zusätzlich über eine Venenverweilkanüle in 20-minütigen Abständen je 10 ml Blut entnommen. In einer der beiden Nächte mit Blutentnahme wurde ein normaler Blutzucker angestrebt, während in der anderen Nacht eine Hypoglykämie auftrat.

Als Vergleich wurde eine Gruppe von acht gesunden Männern im Alter von 23 bis 30 Jahren herangezogen.

Der Schlaf wurde in 30-sek.-Epochen nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet und nach gängigen Parametern (Williams et al. 1974) charakterisiert.

Aus den 10-ml-Blutproben wurden außer Blutzucker und Wachstumshormon (HGH) zusätzlich Parameter, die in der Dissertation von Frau Irmgard Karg abgehandelt werden, bestimmt: Cortisol, Glukagon, freies Insulin, freie Fettsäuren, Adrenalin und Noradrenalin.

Die gesunden Kontrollpersonen und die Typ-I-Diabetiker waren in der Eingewöhnungsnacht in ihrem Schlafverhalten gut vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den erfassten Parametern, was darauf schließen läßt, daß die Stoffwechselerkrankung den Schlaf an sich nicht beeinflusst.

In der Nacht mit Blutentnahme und normalen Blutzuckerspiegeln war bei beiden Gruppen eine Störung in der prozentualen Verteilung der Schlafstadien zu verzeichnen (mehr Wachzeit, niedrigere Schlaffeffizienz). Diese Veränderungen sind übereinstimmend mit der Literatur auf eine Irritation durch die Venenverweilkanüle zurückzuführen.

Die Unterzuckerung störte den Schlaf der Patienten. Sie wirkte sich, nach dem Schlafverhalten zu urteilen, wie ein Streßereignis aus: Die Patienten wachten auf, lagen länger wach und hatten einen geringeren Anteil an REM-Schlaf. Im Gegensatz zu wachen Patienten traten bei schlafenden Diabetikern keine spezifischen EEG-Veränderungen auf.

Bei der Untersuchung des Wachstumshormons (HGH) zeigte sich eine signifikant erhöhte HGH-Sekretion während des Schlafes bei Typ-I-Diabetikern. Dabei war das pulsatile, schlafgebundene Sekretionsmuster im wesentlichen erhalten, d.h. das Sekretionsmaximum lag weiterhin meist im ersten Nachtdrittel und auch die Höhe der Spitzensekretion war nicht signifikant verändert.

Die Patienten sezernierten jedoch HGH schon zu Beginn der nächtlichen Bettruhe. Darüber hinaus hatten sie während des Schlafes deutlich weniger Sekretionspausen als die Kontrollpersonen sowie eine erhöhte Gesamtsekretion von HGH. Das könnte als Hinweis für eine schlechte Einstellung der Stoffwechsellage betrachtet werden, zumal die Unterschiede zu der Kontrollgruppe in den Nächten mit einer Stoffwechselentgleisung im Sinne einer Hypoglykämie deutlicher hervortraten als in den Nächten mit stabilem Blutzucker.

Durch die Stoffwechselerkrankung scheint die neuroendokrinologische Regulation des HGH gestört zu sein, während die schlafgebundene HGH-Ausschüttung offensichtlich ein eigenes System darstellt, das davon nicht beeinflußt wird.

EINLEITUNG

Bei dem Versuch, den Stoffwechsel des Typ-I-Diabetikers mit Insulin nahezu normoglykämisch einzustellen, kann die Hypoglykämie als unerwünschte Nebenwirkung der Therapie eine besondere Gefahr für den Diabetiker darstellen. Sie ist Ausdruck einer oft nur geringgradigen Insulinüberdosierung, z.B. wenn die Abgleichung von Nahrungszufuhr, Insulinspiegel im Blut und Insulinempfindlichkeit des Körpers nicht exakt gelingt. Normalerweise reagiert das sympathische Nervensystem auf den Unterzucker und der Patient wird durch eine typische Symptomatik wie Heißhunger, Unruhe, Schwächegefühl und Schweißausbrüche vor dem weiteren drohenden Blutzuckerabfall gewarnt. Er kann entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen (Sussman et al 1963).

Die Insulinempfindlichkeit des Körpers weist einen circadianen Rhythmus auf. Die größte Empfindlichkeit ist in der Zeit zwischen 2⁰⁰ und 4⁰⁰ Uhr morgens zu verzeichnen (Jarrett, 1979; Gagliardino et al, 1976). Oftmals tritt deshalb eine Unterzuckerepisode in der Nacht auf, die vom Patienten überschlafen wird. Bei entsprechend hohen Insulindosen kann es im Rahmen nächtlicher Hypoglykämien auch zu Todesfällen kommen, da die Patienten offensichtlich keine Warnsymptome verspüren und somit auch nicht rechtzeitig Nahrung zu sich nehmen können (Deckert et al, 1978 ;Gale und Tattersall, 1979).

Es ist bekannt, daß ein ausreichender Glukosespiegel für eine normale Gehirnfunktion notwendig ist. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß man bei erniedrigten Blutzuckerspiegeln eine Beeinträchtigung der elektrischen Aktivität des zerebralen Kortex findet. Creutzfeldt und Meisch (1963) zeigten an Katzen, daß während einer Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten unter 50 mg% pathologische EEG-Veränderungen in Form von Theta und Deltawellen auftreten, die sich bei

ansteigenden Blutzuckerwerten rasch wieder zurückbilden. Himwich et al. (1939), Davis (1943) und Bates et al (1963) konnten diese EEG-Veränderungen auch beim Menschen nachweisen.

Dieses Phänomen wurde bisher nur bei wachen Patienten bzw. wachen Tieren beschrieben, deren Ausgangs-EEG durch den Alpha-Rhythmus gekennzeichnet ist. Es ist nicht bekannt, ob solche EEG-Veränderungen auch bei Untersuchungen im Schlaf erkennbar sind.

Bisher wurde das Schlafverhalten der stoffwechselkranken Typ-I-Diabetiker nur selten analysiert. Guilleminault et al (1985) fanden im Rahmen einer nächtlichen Blutdruckuntersuchung an Diabetikern mit autonömer Dysfunktion, daß sich die Patienten in der Verteilung ihres NREM-REM-Schlafes nicht von Kontrollpersonen unterscheiden. Himwich et al (1939) stellten fest, daß eine gegenläufige Beziehung zwischen dem Blutzuckerspiegel und der Menge an Delta-Schlaf besteht.

Die vorliegende Studie hatte drei Fragestellungen:

1. Es sollte das Schlafverhalten und die Stoffwechsellage männlicher Typ-I-Diabetiker untersucht werden. Um mögliche krankheitsbedingte Abweichungen vom normalen Schlafverhalten festzustellen wurde als erstes der Schlaf der Patienten in einer Basisnacht (polygraphische Schlafableitung bei experimentell unbeeinflusstem Schlaf) geprüft. Als Vergleichsgruppe diente eine altersmäßig entsprechende Gruppe gesunder Männer.

2. Weiterhin sollte der Einfluß einer Hypoglykämie auf den Schlaf und das Schlaf-EEG festgestellt werden. Dazu wurde in zwei weiteren Nächten eine polygraphische Schlafableitung durchgeführt, sowie gleichzeitig in regelmäßigen Abständen Blut zur Bestimmung von Blutzucker und Hormonen entnommen. Es wurden eine Nacht mit relativ stabilem Blutzuckerspiegel und eine Nacht mit einer hypoglykämischen Episode verglichen. Da bei der polygraphischen Schlafableitung auch immer das EEG



kontinuierlich aufgezeichnet wird, sollte geprüft werden, ob auch bei einer nächtlichen Hypoglykämie definierte elektrophysiologische Veränderungen auftreten. Durch die regelmäßigen Blutentnahmen ist der kritische Bereich gut abzugrenzen und andererseits eine Aussage über die Schlafstadien, den Schlafverlauf und die Stoffwechsellage der ganzen Nacht möglich.

3. Bei Diabetikern werden Veränderungen der Sekretion des Wachstumshormons diskutiert.

Während Lundbaek et al (1970) und Hansen (1970) bei Diabetikern über eine Hypersekretion von Wachstumshormon bei verändertem Sekretionsmuster berichteten, fanden Parker und Rossman (1971) bei Typ-I-Diabetikern und einer dem Alter nach vergleichbaren Kontrollgruppe im Schlaf ein annähernd gleiches Sekretionsmuster und ähnliche Durchschnittswerte.

Ein Hinweis auf die mögliche Rolle einer erhöhten HGH-Konzentration bei der Entstehung von diabetesbedingten Spätschäden ergibt sich aus der Beobachtung, daß bei zwergwüchsigen Diabetikern keine diabetischen Spätkomplikationen festgestellt wurden (Merimee, 1978). Eine Beziehung zwischen erhöhter HGH-Konzentration und diabetischen Spätfolgen wird durch die Beobachtung nahegelegt, daß diabetische Patienten mit einer Retinopathie einen erhöhten IGFI-Wert in der Glaskörperflüssigkeit aufweisen, der wiederum von der HGH-Konzentration abhängig ist (Merimee et al, 1983).

Lundbaek, Christensen et al (1970) zeigten auf, daß eine HGH-Hypersekretion zumindest teilweise für die diabetischen Gefäßveränderungen verantwortlich sein könnte.

In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob im Schlaf diabetischer Patienten eine Hypersekretion von Wachstumshormon auftritt, und ob sich das Sekretionsmuster von dem gesunder Kontrollpersonen unterscheidet. Darüber hinaus wurden Nächte mit hypoglykämischen Episoden mit solchen Nächten verglichen, in denen der Blutzuckerspiegel relativ konstant ist.

Normalerweise ist die Sekretion von Wachstumshormon zeitlich mit Deltaschlafphasen (Stadien 3+4; slow wave sleep; SWS) assoziiert (Takahashi et al. 1968). Da in der vorliegenden Untersuchung der Schlaf polygraphisch erfasst wurde, sollte die Beziehung zwischen den beiden Variablen bei einer Gruppe diabetischer Patienten überprüft werden.

VERWENDETE GERÄTE UND MATERIALIEN

1. Geräte

16 Kanal EEG, Mingograph

Original Aufzeichnungspapier Jet spezial

Original Tinte

Fa. Siemens, D-8000 München

Analog 7, El 1020 Magnetspeichergerät

Original Analogbänder für 6 und 8 Stunden

Fa. Philipps, D-8000 München

Infrarotkamera Fa 70 B mit Original Stativ

Fa. Grundig, bezogen über FSG (Fernsehsystemvertriebsgesellschaft), D-8000 München

Monitor WV-930

Fa. National, bezogen über FSG D-8000 München

Elektroden-Widerstandsmeßgerät SLE, Modell E.I.T.

Fa. NBN, D-8130 Starnberg

Aktogramm: Eigenbau des Max-Planck Instituts für Psychiatrie
(Wilde-Frenz J., Schulz H. 1983)

D-8000 München

Infusomat

Fa. B. Braun Melsungen AG, D-3508 Melsungen

Perfusor

Fa. B. Braun Melsungen AG, D-3508 Melsungen

YSI-Glucose-Analyser 23 A

Yellow Springs Instruments, Ohio, USA

Eppendorf Zentrifuge 3200
 Eppendorf Rotationsmischer 3300
 Eppendorf Photometer 1101 M
 Eppendorf Mikropipetten
 Eppendorf cups
 Eppendorf Gerätebau Netheler & Hinz GmbH
 D-2000 Hamburg

Hettich Rotixa Standardzentrifuge
 D-7200 Tübingen

Waage Mettler P 160
 Analysenwaage Typ H 15
 Fa. Spoerhase AG, D-6300 Gießen

Gamma-Zähler Modell 1195
 SEARL Nuclear Chicago Division, Chicago, USA

Jenaer Glaswaren
 Fa. Merzendorfer, D-8000 München

Beckmann Biopotential-Hautelektroden mit Kleberingen
 Beckmann Silbercup-Kopfelektroden
 Fa. Beckmann, D-6000 Frankfurt

Venenverweilkanüle, Venflon 16G oder 17G
 Fa. Viggo, D-8520 Erlangen

Einmalkanülen Sterikan 20G
 Original Perfusorleitung 150 cm
 Heidelberger Verlängerung 75 cm
 Original Infusomatleitung 250 cm
 3-Wege Hahn Discifix 3
 Original Perfusorspritze 50 ml
 Einmalspritzen Luer 10 ml, 2 ml
 Fa. B. Braun Melsungen AG, D-3508 Melsungen

Verschlußstopfen Luer-Lock Art. 9888

Med. Chir. Werke, D-7080 Aachen

Verbandsmaterial

Fa. Mölnlycke, S-43501 Mölnlycke

Fa. Lohmann GmbH & Co, D-545 Neuwied

Fa. Beiersdorf AG, D-2000 Hamburg

Fa. Schuhmacher, Medical Produkte, D-4150 Krefeld

2.Substanzen

HGH Radioimmunoassay, Code 10730

Glukagon-PEG Technik, Code 10904

Fa. Serono Diagnostica GmbH, D-7800 Freiburg

NEFAC-enzymatisch kalorimetrische Fettsäurebestimmung, Code
994-75409

Fa. Wako Chemicals GmbH, D-4040 Neuss

Gammacoat Cortisol Radioimmunoassay, CA-529,549

Fa. Clinical Assays, Division of Travenol Laboratories, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Ria-gnost Insulin

Fa. Behring Werke AG, D-3550 Marburg

Organische und anorganische Chemikalien

Fa. Boehringer Mannheim GmbH, D-6800 Mannheim

Fa. Behring, D-6000 Frankfurt

Fa. Merck, D-6100 Darmstadt

Isotonische Kochsalzlösung 500 ml

Fa. Fresenius AG, D-6380 Bad Homburg

Thrombophob 5 ml Lösung, 5000 IE/ml

Fa. Nordmark Arzneimittel, D-2082 Uetersen

Actrapid HM Novo 40 IE/ml

Fa. Novo Industrie GmbH, D-6500 Mainz

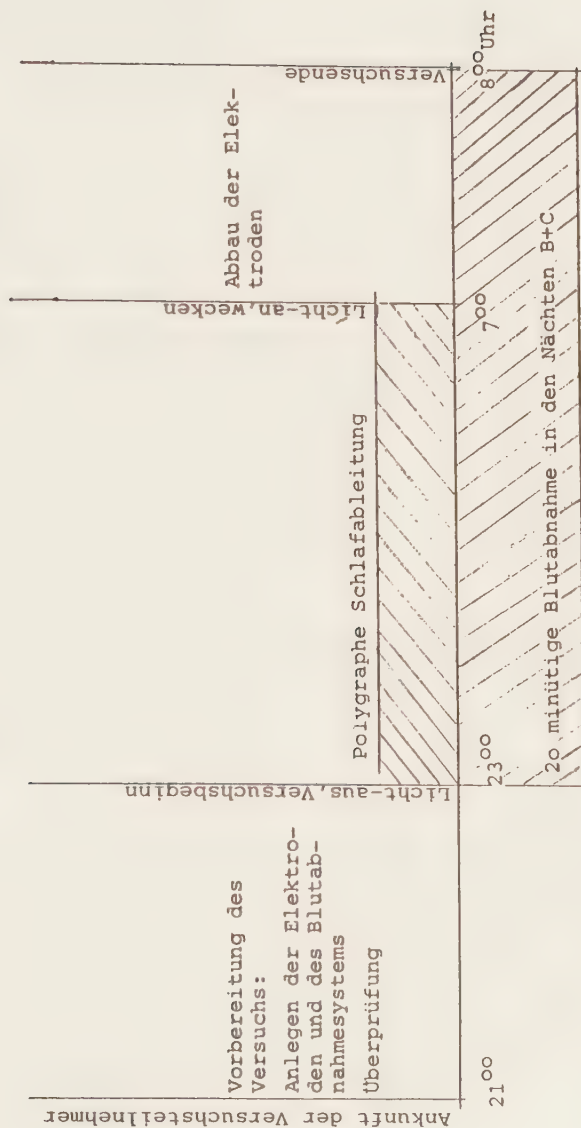
VERSUCHSPLAN

Bei einer Gruppe männlicher Typ-I-Diabetiker und einer gleichaltrigen Gruppe gesunder männlicher Kontrollpersonen sollte die nächtliche Stoffwechsel- und Hormonlage, sowie das Schlafverhalten untersucht werden. Dazu wurden polygraphische Schlafaufzeichnungen und gleichzeitige Blutentnahmen zur Messung des Blutzucker-Spiegels und der Blutzucker-beeinflussenden Hormone durchgeführt. Die Kontrollpersonen schliefen zwei, die Diabetiker drei Nächte im Schlaflabor.

Um versuchsbedingte exogene Störungen möglichst gering zu halten, diente die erste Nacht bei beiden Gruppen der Eingewöhnung (Basisnacht). In der zweiten Nacht wurden bei beiden Gruppen, bei den Diabetikern darüberhinaus auch in der dritten Nacht, in 20-minütigen Abständen zwischen 23.00 und 8.00 Uhr Blutentnahmen durchgeführt. Es wurden Blutzucker und freie Fettsäuren gemessen, außerdem die Hormone Adrenalin, Norepinephrin, Glukagon, Cortisol, Wachstumshormon, freies Insulin und C-Peptid.

Bei den Diabetikern war die Induktion einer Hypoglykämie in der dritten Nacht entweder durch Weglassen der Spätmahlzeit oder durch Erhöhung der abendlichen Insulindosis vorgesehen. Die Hypoglykämie wurde durch Glukosegabe unterbrochen, falls Blutzuckerwerte unter 30 mg/dl auftraten oder klinische Symptome sichtbar wurden.

Abb. 1.1:
Zeitachse des Versuchsablaufs



ALLGEMEINER ABLAUF DES VERSUCHS

Die Versuchspersonen wurden zunächst ausführlich über den Versuchsablauf aufgeklärt sowie auf mögliche Komplikationen infolge der Blutentnahme und der Hypoglykämie hingewiesen. Alle Versuchsteilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Es folgte die allgemeine körperliche Untersuchung mit Anamneseerhebung. Ausschlusskriterien waren neurologische Auffälligkeiten, z.B. Anfallsleiden, Residualzustände nach Schädel-Hirnverletzungen u.ä. Bei den Diabetikern galt das besondere Augenmerk dem bisherigen Diabetesverlauf, der Therapie und der jetzigen Einstellung. Durch Überprüfung der erhaltenen respiratorischen Sinusarrythmie wurde bei ihnen eine kardiale autonome Neuropathie ausgeschlossen. (Ewing et al 1981a)

Für die Zeit der Untersuchung wurden die Personen in einem ruhigen, separaten Raum des Krankenhauses München-Schwabing untergebracht, in dem die Bedingungen eines Schlaflabors annähernd erfüllt waren. Zur Überwachung des Schlafverhaltens während der Nacht wurde eine Infrarotkamera installiert. Unter das Bett war ein Fühler zur Aufzeichnung der Körperbewegungen montiert worden (Aktogramm).

Nacht A

Für die Schlafableitungen und das EKG wurden die Elektroden geklebt, der Proband begab sich zu Bett und die Elektrodenkabel wurden entsprechend dem Ableitungsschema an die "Brause" angeschlossen. (Beschreibung S.21)

Nachdem sichergestellt war, daß die Aufzeichnungsqualität einwandfrei und die Kamera richtig installiert war, wurde um 23⁰⁰ Uhr das Licht gelöscht. (Zeitpunkt "Licht aus") Die Schlafaufzeichnungen erfolgten zwischen 23⁰⁰ Uhr und 7⁰⁰ Uhr.

Nacht B

In der 2. Nacht wurden zunächst dieselben Vorbereitungen getroffen wie in der 1. Nacht. Zusätzlich wurde den Teilnehmern für die Blutentnahmen ein Katheter in eine Unterarm- oder Cubitalvene gelegt und das Blutentnahme- und Infusionssystem angeschlossen. (Beschreibung S.32). Das Funktionieren der Blutentnahme wurde überprüft, besonders auch bei unterschiedlicher Armhaltung der Versuchsperson.

Danach wurde der Katheter entgültig fixiert und der Arm in Binden eingewickelt, um eine Abkühlung und die damit verbundene Vasokonstriktion zu vermeiden.

Von 23⁰⁰ Uhr - 7⁰⁰ Uhr erfolgten die Schlafaufzeichnungen und in 20-minütigem Abstand die Blutentnahmen.

Nach dem Wecken um 7⁰⁰ Uhr wurden die Blutentnahmen noch bis 8⁰⁰ Uhr fortgeführt. Anschließend wurde der Venenkatheter entfernt.

Nacht C

Der Ablauf der dritten Nacht war derselbe wie in der zweiten Nacht, nur sollte der Blutzucker der Diabetiker nach Möglichkeit auf einmal auf hypoglykämische Werte absinken. Lagen die Blutzuckerwerte in der Vorphase des Versuchs (19⁰⁰ Uhr - 23⁰⁰ Uhr, Werte wurden auf Station gemessen) unter 200 mg/dl wurde dies durch Weglassen der verordneten Spätmahlzeit erreicht. Waren die Blutzuckerwerte in der Vorphase des Versuchs höher, wurde im Verlauf der Nacht eine Hypoglykämie durch langsame i.v. Gabe von Altinsulin über den Perfusor induziert (4 von 7 Patienten).

Bei Abfall des Blutzuckers auf niedrige bis Unterzuckerwerte erfolgten die BZ-Kontrollen in 10-minütigen Abständen.

VERSUCHSPERSONEN

Die nächtlichen Untersuchungen wurden bei 8 männl. Typ-I-Diabetikern und 8 gesunden männlichen Kontrollpersonen vorgenommen.

Bei 4 weiteren Typ-I-Diabetikern mußte die Untersuchungsserie nach einer Nacht aufgrund abnormem oder schlechtem Schlafverhaltens unter Versuchsbedingungen (2 Patienten), eines neu aufgetreten fieberigen Infekts (1 Patient), und fehlender Bereitschaft zur Fortsetzung der Untersuchung (1 Patient) abgebrochen werden.

Auswahlkriterien

Um zyklusbedingte Schwankungen des Endokrinums auszu-schließen, wurden nur junge Männer im Alter von 17 - 32 Jahren untersucht.

Alle Personen gaben an, normalerweise nicht an Schlafstörungen zu leiden. Die Patienten hatten, abgesehen vom Diabetes, keine weiteren Erkrankungen. Es wurde keine Auswahl im Hinblick auf "gut eingestellte" Diabetiker getroffen. Jedoch durften bei den Diabetikern keine Spätschäden im Sinne einer autonomen diabetischen Neuropathie vorliegen, da es hierbei zu einer veränderten Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin kommen kann.

Alle Teilnehmer verzichteten während der Untersuchungstage auf den Genuß von Tee, Kaffee, Alkohol und Nikotin und nahmen, abgesehen vom Insulin keine Medikamente ein.

Biographische Daten der Kontrollpersonen

Die Daten der gesunden Vergleichspersonen sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Die 8 Männer waren zwischen 23 und 29 Jahre alt ($\bar{x} = 26,13$ J., $SD = 2,59$) und ihr Körpergewicht lag zwischen 89% und 108% des Idealgewichts.

Tabelle 1

Daten der gesunden Kontrollpersonen

Person	Alter (J)	Gewicht (% des Idealgewichts)

K.P.	23	100
M.S.	29	108
M.H.	23	97
Z.R.	29	98
H.B.	29	105
P.M.	25	89
R.G.	25	98
S.B.	26	98

$\bar{x} =$	26,13	99,13
$SD =$	$\pm 2,59$	$\pm 5,67$

Biographische und klinische Daten der Patienten

Die Daten der Diabetiker vom juvenilen Typ sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Die 8 Patienten waren zwischen 17 und 32 Jahre alt ($\bar{x} = 24,25$ J., $SD = 5,4$). Das Alter bei Diabetesbeginn reichte vom 10. bis zum 26. Lebensjahr und die Diabetesdauer betrug zwischen 1,25 und 19 Jahren ($\bar{x} = 6,66$ J., $SD = 5,5$). Mit Ausnahme eines Patienten, der erst 9 Monate nach Diabetesbeginn mit Insulin behandelt wurde, erhielten alle Patienten von der Diagnosestellung an Insulin, wobei unterschiedliche Insulinarten verwendet wurden. Ein Diabetiker war mit einer Insulinspritze morgens eingestellt, 6 Diabetiker bekamen jeweils morgens und abends Insulin, und 1 Diabetiker benötigte 3 Insulingaben täglich. Alle Patienten waren wegen einer schlechten Einstellung des Diabetes in die Klinik gekommen. Erwartungsgemäß lagen daher die HbA_{1c}-Werte außerhalb der Norm. ($\bar{x} = 11,74$, $SD = 1,1$, Normwert bis 6%) Bei einem Patienten wurde dieser Parameter nicht bestimmt, da der Verdacht auf eine Hb-Abnormalität bestand.

Das Gewicht der Patienten lag innerhalb $\pm 10\%$ des Idealgewichts, ausgenommen Patient M.W.. Keiner der Patienten zeigte Anzeichen diabetischer Spätkomplikationen in Form einer Neuropathie, Retinopathie oder Nephropathie.

Tabelle 2

Biographische und klinische Daten der Typ-I Diabetiker

Person	Alter (J)	Diabetesdauer (Jahre)	HbA _{1c}	Gewicht in % des Ideal- gewichts	Insulin	Insulindosis (IE) morgens mittags abends	Gesamtinsu- lindosis (IE/Tag)
M.W.	32	6	-	117	D-H CR	36 o 18	54
P.A.	17	1,25	13,5	93	C-H CR	32 o 16	48
K.W.	27	8	12,3	95	Vel, Ins	30V 18V 32I+6V	86
M.S.	27	2	12,6	106	Mixt	2o o o	2o
H.T.	29	19	11,0	104	D-H CR A-H CR	2oD+1oA o 2oD+1oA	6o
K.T.	19	5	10,8	97	D-H CS	32 o 12	44
C.D.	24	7	10,3	102	Mixt	4o o 2o	6o
T.K.	19	5	11,7	98	Mixt	32 o 1o	42

$\bar{x}$ = 24,25
SD = $\pm 5,4$

D-H = Depot Höchst
C-H = Komb Höchst
Vel = Velasulin Nordisk
Ins = Insulatard Nordisk
Mixt = Mixtard Nordisk
A-H = Altinsulin Höchst

ANZAHL UND BEDINGUNGEN DER UNTERSUCHUNGSNÄCHTE

Die Abfolge der Untersuchungs Nächte ist in Tabelle 3 dargestellt.

7 Diabetiker wurden in 3 aufeinanderfolgenden Nächten untersucht, 1 Diabetiker in 1 Nacht und 8 gesunde Kontrollpersonen in 2 Nächten.

Während der ersten Nacht (Eingewöhnung) wurden bei allen Teilnehmern nur Schlafableitungen vorgenommen, in den darauffolgenden Nächten erfolgten zusätzlich Blutentnahmen. Die Blutzuckerwerte lagen bei 6 Diabetikern während einer Nacht im normo- bis hyperglykämischen Bereich und in der anderen Nacht im normo- bis hypoglykämischen Bereich. Ein Diabetiker hatte während beider Untersuchungs Nächte hohe BZ-Werte. Der Diabetiker, der nur eine Blutentnahmenacht hatte, zeigte dabei eine Hypoglykämie.

Tabelle 3

Anzahl und Bedingungen der Untersuchungs Nächte

Person	Anzahl der Nächte	Hypoglykämie	Versuchsbedingungen der Nächte
--------	-------------------	--------------	--------------------------------

Kontrollgruppe:

K.P.	2	-	A/B
M.S.	2	-	A/B
M.H.	2	-	A/B
Z.R.	2	-	A/B
H.B.	2	-	A/B
P.M.	2	-	A/B
R.G.	2	-	A/B
S.B.	2	-	A/B

Patientengruppe:

M.W.	3	+	A/C/B
P.A.	3	-	A/B/B
K.W.	3	+	A/B/C
M.S.	3	+	A/B/C
H.T.	3	+	A/C/B
K.T.	3	+	A/C/B
C.D.	3	+	A/C/B
T.K.	1	+	C

A = Adaptationsnacht, nur PolysomnographieB = Polysomnographie und Blutentnahme
Blutzuckerwerte normal oder erhöhtC = Polysomnographie und Blutentnahme
Hypoglykämie

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die Hypoglykämien in randomisierter Reihenfolge in der zweiten bzw dritten Nacht bei den Patienten nachweisbar waren. Der Patient T.K. war zu einer Adaptationsnacht nicht bereit gewesen.

METHODEN

POLYSOMNOGRAPHIE

Das Schlafverhalten der Versuchsteilnehmer wurde durch die polygraphische Schlafaufzeichnung bestimmt.

Die Schlaf-Polygraphie wurde in dieser Arbeit nach der internationalen Konvention (Rechtschaffen and Kales, 1968) durchgeführt und ausgewertet.

Die EEG-Elektroden wurden nach dem internationalen 10 - 20 Elektrodenmodell geklebt. (Jasper 1958)

PARAMETER DER SCHLAFABLEITUNG

Zur Bestimmung der Schlafstadien wurden fortlaufend folgende Variable nach den im Manual (Rechtschaffen and Kales, 1968) angegebenen Standardbedingungen gemessen:

Elektroenzephalogramm = EEG (3 Kanäle), Elektrookulogramm = EOG (2 Kanäle), Elektromyogramm = EMG (2 Kanäle), Elektrokardiogramm = EKG und eine Bewegungsaufzeichnung = Aktogramm. Alle Messungen wurden mit einem 16-Kanal Siemens-Elcoma Polygraphen vorgenommen, der bei konstanter Papiergeschwindigkeit von 10 mm/sec. während der ganzen Nacht die genannten Variablen aufzeichnete. Zur besseren Datensicherung und der Möglichkeit einer späteren Computerauswertung wurden einige Kanäle gleichzeitig analog auf Magnetband gespeichert.

1) Die EEG-Aufzeichnung

Dazu wurden den Versuchspersonen je 1 Elektrode beidseits am Kopf im Schnittpunkt von Augenmittellinie und Ohrlinie geklebt C_3/C_4 (Abb.2)', sowie 1 Referenzelektrode am re. u.li. Mastoid (A_1/A_2). Es wurden 2 bipolare Ableitungen $C_4 - A_1$ und $C_3 - A_2$ sowie eine unipolare C_3 nach C_4 aufgezeichnet (sh. Tbb. 4). Da die rechte und die linke Seite homologe Gebiete darstellen, sind die EEG-Muster hinsichtlich Frequenz und Amplitude vergleichbar. Schlafspindeln, K-Komplexe und Vertexzacken sind in dieser Ableitung deutlich sichtbar. Auch der α -Rhythmus, der eigentlich in der Occipitalregion ausgeprägter ist, ist in der zentralen Ableitung noch gut sichtbar. Als Referenzelektrode wurde das Mastoid gewählt, weil es eine maximale Interelektroden-Distanz gewährleistet, so daß eine Mischaktivität der beiden Hemisphären vermieden werden kann. Die Ableitung C_3/C_4 stellt eine Summationskurve der beiden Einzelableitungen C_4/A_1 und C_3/A_2 dar.

2) Das EOG

Es wurden sowohl horizontale wie auch vertikale Augenbewegungen graphisch aufgezeichnet (AC-Registrierung). Dazu wurden den Versuchspersonen je eine Elektrode in Augenmitte ca. 1 cm über der Augenbraue und unter dem Auge geklebt sowie je eine Elektrode im medialen und lateralen Augenwinkelbereich. (s. Abb.2 und Tab. 4). Da die Augenbewegungen immer binokulär synchron sind, genügt es, die Bewegungen eines Auges aufzuzeichnen.

3) Das EMG

Der Muskeltonus wurde durch 2 Elektroden am Kinn und eine Elektrode am Mundboden bestimmt (s. Abb.2). Die Schaltung ist in Tabelle 4 aufgeführt."

4) Das EKG

Zur Aufzeichnung der Pulsfrequenz wurde eine Elektrode im 4. ICR links parasternal (O_1) und eine weitere Elektrode im 5. ICR in der mittleren Axillarlinie geklebt (O_2).

Siehe Tab. 4.

5) Das Aktogramm

Bewegungen des Schläfers wurden durch einen mechanoelektrischen Wandler, der unter dem Bett befestigt war, registriert. Die Ableitung ist in Tab. 4 verzeichnet.

Abb. 2:

Platzierung der Elektroden für die polygraphische
Schlafableitung.

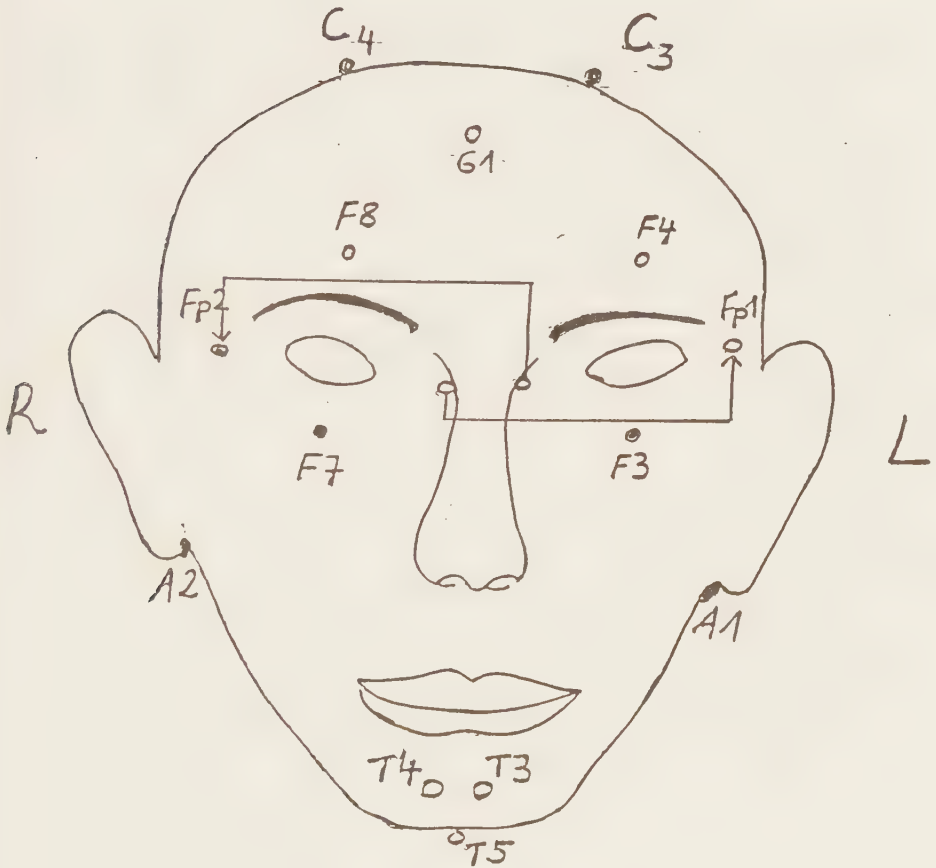


Tabelle 4

Parameter der Schlafableitung

Kanal	Meßgröße	Elektroden bezeichnung	Verstärkung (μV)	Filter (Hz)	Zeitkonstante (sek.)
1	EOG	$F_{p1}-F_{p2}$	300	15	1,2
2	EOG	$F_{p2}-F_{p1}$	300	15	1,2
3	EOG	F_4-F_3	500	15	1,2
4	EOG	F_3-F_4	500	15	1,2
5	EMG	T_3-T_4	30	700	0,015
6	EMG	T_3-T_5	30	700	0,015
7	EEG	C_4-A_1	50	30	0,3
8	EEG	C_3-A_2	50	30	0,3
9	EEG	C_3-C_4	50	30	0,3
10	Aktogramm	P_3-P_4	1000	700	0,015
11	EKG	O_1-O_2	500	15	1,2

Elektroden

Bei der polygraphischen Schlafableitung ist ein besonderes Augenmerk auf das Kleben der Elektroden zu richten, da eine schlechte Leitfähigkeit und ein zu hoher Elektrodenwiderstand einen "Brumm" verursachen können, der die Auswertung erschwert oder sogar unmöglich macht.

Für die EEG-Ableitung wurden kleine Silbermetallelektroden verwendet und wie folgt angelegt. Die zur Ableitung vorgesehene Stelle am Kopf wurde markiert, das Haar dort gescheitelt und mit Klammern weggesteckt. Anschließend wurde die Kopfhaut mit Aceton entfettet. Dann wurde die Elektrode angelegt, festgedrückt und mit einem Collodiumgetränkten Mullstreifen fixiert, der trockengeföhnt wurde und dadurch seine Klebewirkung entwickelte.

Dann füllte man die Elektrode mit Elektrodenpaste, die über eine Spritze mit abgeschliffener Nadel durch den Mullstreifen in die dafür vorgesehene Öffnung an der Elektrode injiziert wurde.

Alle anderen Elektroden waren Plastikelektroden. Sie wurden vor dem Anlegen mit Elektrodenpaste gefüllt und mit Kleberingen versehen. Die Gesichtshaut wurde entfettet (aber wegen der besseren Verträglichkeit mit Alkohol) und mit feinem Sandpapier aufgerauht. Dann brachten wir die Elektroden an. Damit die Kleberinge auch wirklich halten, mußte man die Elektroden ca. 1/2 Minute fest aufdrücken. Als Problemzonen erwiesen sich das Mastoid, das Kinn und der Mundboden. In diesen Bereichen fixierten wir die Elektroden noch zusätzlich mit Pflasterstreifen.

Waren alle Elektroden geklebt, überprüften wir die Widerstände mit einem Widerstandsmeßgerät (maximal zulässiger Elektrodenwiderstand = $10\text{k}\Omega$). Dann wurden die Elektrodenkabel zu einem "Pferdeschwanz" zusammengebunden und nach dem Ableistungsschema in die Brause eingesteckt. (sh. Tab.4)

SCHLAFSTADIEN

Die Schlafstadien sind definiert als Konfiguration typischer Muster physiologischer Meßgrößen. Die zur Bestimmung nötigen Größen sind das EEG, EOG und EMG, die fortlaufend während des Schlafs bei einer Papiergeschwindigkeit von 10mm/sec. registriert werden. Mit Hilfe dieser Messungen lassen sich 5 Schlafstadien und der Wachzustand definieren. Die ersten 4 Schlafstadien sind entlang eines Kontinuums zunehmender Schlaftiefe angeordnet und werden als S1-S4 bezeichnet. Als 5. Stadium gilt das Stadium REM, auch paradoxer Schlaf genannt. Zur Auswertung wird die ganze Nacht in fortlaufende Epochen, das sind Zeitintervalle von jeweils 30 sec., aufgeteilt. Jeder Epoche wird ein Schlafstadium zugeordnet. Diese werden dann in einem Schlafprofil graphisch dargestellt, das eine Aussage über das Schlafverhalten der Versuchsperson während der ganzen Nacht möglich macht (sh. Abb.3). Die Schlafstadien sind folgendermaßen definiert:

1. Stadium Wach: Im EEG dominiert α -Aktivität mit einer Frequenz von 8-12 Hz, der Muskeltonus ist relativ hoch und es sind Sakkaden zu beobachten.

2. S1: Stadium 1 entspricht dem Dösen und der Einschlafphase. Die im Wachen dominierende α -Aktivität löst sich langsam auf und es kommt gleichzeitig zum Auftreten von unregelmäßigen Delta-Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz. Im EOG sind langsame pendelnde Augenbewegungen zu beobachten. Der Muskeltonus wechselt, ist aber im allgemeinen niedriger als im Stadium Wach.

3. S2: Das Stadium 2 wird durch deutlich abgrenzbare Graphoelemente im EEG charakterisiert. Es handelt sich dabei um Schlafspindeln und K-Komplexe. Die Schlafspindeln sind nie-

deramplitudige EEG-Wellen mit einer Frequenz von 13-15 Hz und einer Dauer von mindestens 0,5 sec.

Die K-Komplexe sind langsame biphasische hohe Wellen mit einem Ausschlag bis 200-300 μ V. Sie treten entweder spontan auf oder sie werden durch Sinnesreize ausgelöst. Schlafspindeln und K-Komplexe sind kurzdauernde (phasische) Phänomene. Deshalb kann zwischen ihrem Auftreten ein längerer Zeitraum liegen (bis zu 3 Minuten), ohne daß sich das Schlafstadium geändert hat. Ein weiteres Kriterium für S2 ist das Fehlen von Augenbewegungen. Wie in S1 ist auch in S2 der Muskeltonus wechselnd. Im Schlafstadium 2 haben die Versuchspersonen eine leichte bis mittlere Schlaftiefe erreicht.

4. S3: Einen mittleren bis tiefen Schlaf haben die Versuchspersonen dann im Stadium 3. Es ist gekennzeichnet durch eine Aktivitätsänderung des EEG im Sinne einer Frequenzverminderung und einer Amplitudenzunahme. 20% - 50% der EEG-Wellen pro Epoche liegen im δ -Frequenzbereich. Das entspricht Frequenzen von ≤ 4 Hz und einer Amplitude von ≥ 75 μ V. Schlafspindeln können auch weiterhin auftreten, sind aber zur Definition dieses Stadiums nicht erforderlich. Im EOG sind keine Augenbewegungen zu beobachten, im EMG zeigt sich ein wechselnder Muskeltonus.

5. S4: Vom Stadium 3 geht der Schläfer ins Stadium 4, die Tiefschlafphase, über. Es überwiegen langsame EEG-Aktivitäten im δ -Bereich ($\geq 50\%$). Wie auch in S3 können Schlafspindeln auftreten, es fehlen Augenbewegungen. Der Muskeltonus wechselt.

6. REM: (rapid eye movement) Das EEG des REM-Schlafstadiums ähnelt weitgehend dem des Stadium 1. Es handelt sich also um niederamplitudige Wellen gemischter Frequenz. Wie in S1 treten auch im REM Delta-Wellen auf. Ein besonderes Graphoelement, das sich im EEG des REM-Schlafes nachweisen läßt, sind die sogenannten Sägezahnwellen. Weitere Merkmale von REM sind schnelle konjugierte Augenbewegungen und ein stark erniedrigter Tonus der Kinn- und Mundbodenmuskulatur (Atonie). Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung schwanken phasisch. Die Sexualorgane werden tonisch innerviert. REM-Schlaf wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da seine EEG-Ableitung eine hohe Aktivität zeigt, die einem entspannten Wachzustand nicht unähnlich ist. Im REM-Schlaf ist die Traumaktivität deutlich höher und die Traumqualität ist anders als im non REM-Schlaf (NREM-Schlaf).

7. MT: (movement time). Es handelt sich um Bewegungsartefakte von mindestens 15 sec Dauer im Schlaf. Sie können in jedem Schlafstadium auftreten und zeigen sich sowohl im EEG, als auch im EOG und EMG.

Ein Beispiel der Schlafstadien ist in Abb.4 dargestellt. (H. Schulz, 1979/1980/1984, W.B.Mendelson et al, 1977, R. Cartwright 1982).

Abb.4

Beispiel für die polygraphische Schlafableitung in den verschiedenen Stadien

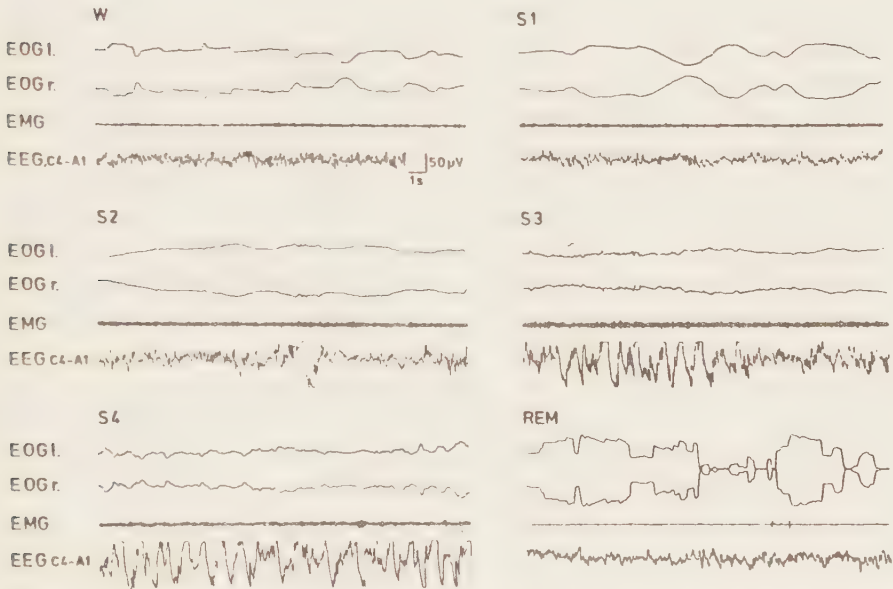


Abb. Beispiele (20 s Abschnitte) für die verschiedenen Stadien. Die oberen beiden Kurven zeigen das horizontale EOG vom linken und rechten Auge. Gegenläufige Ausschläge der Kurven entsprechen Augenbewegungen. Die dritte Kurve zeigt das EMG der Kinnmuskulatur. Die untere Kurve zeigt das unipolar von der Zentralregion (C4-A1) abgeleitete EEG. Beachte die Frequenzabnahme und Amplitudenzunahme im EEG in den Stadien S1 bis S4. Im REM-Schlaf treten typische schnelle Augenbewegungen auf und die Kinnmuskulatur wird atonisch. Das EEG im REM-Schlaf ähnelt dem im Stadium S1.

AUSWERTUNG UND VERLAUF DER NACHT

Hat man jeder Epoche ein Schlafstadium zugeordnet, kann man das Schlafverhalten der ganzen Nacht graphisch als Schlafprofil (Hypnogramm) darstellen. Dabei wird deutlich, daß der Schlafverlauf eines gesunden jungen Erwachsenen zyklisch ist. Ein Zyklus dauert ca. 100 Minuten und besteht aus einer Sequenz von NREM-Schlafstadien (S1-S4) und einer anschließenden Episode von REM-Schlaf. Im Verlauf einer Nacht werden dabei die REM-Episoden länger (im 1. Zyklus ca. 10 min., in den weiteren Zyklen 20-30 min.) und das Schlafprofil flacher, das heißt der Schläfer hat den Hauptteil an δ -Schlaf (S3+S4) bereits im ersten NREM-Zyklus, während die letzten Zyklen der Nacht vorwiegend Stadium 2-Schlaf und REM enthalten. Abbildung 3 zeigt ein typisches Schlafprofil eines jungen Erwachsenen.

Die Normdaten für den Anteil der Schlafstadien im Gesamtschlaf wurden von Williams, Karacan und Hirsch 1974 veröffentlicht. Die Näherungswerte für junge Erwachsene sind in Tab. 5 aufgeführt.

Abb. 3:



Schlafprofil eines gesunden jungen Erwachsenen

Tabelle 5

Charakterisierung der Schlafstadien und ihr prozentualer Anteil am Gesamtschlaf

Schlafstadium	Beschreibung	Schlaftiefe	Anteil am Gesamtschlaf
S1	Dösen/ Einschlafen	leicht erweckbar	5 bis 10 %
S2	leichter bis mittlerer Schlaf	mittelschwer erweckbar	50 %
S3	mittlerer bis tiefer Schlaf	schwer erweckbar	10 %
S4	Tiefschlaf	sehr schwer erweckbar	10 %
REM	paradoxe Schlaf	Tier:höchste Weckschwelle Mensch:Weck- schwelle wechselnd	20 bis 25 %
MT	Bewegungszeit		1 %

SCHLAF-VARIABLE

Bei der Auswertung der Schlaf-Polygraphie wurden die folgenden Variablen bestimmt.

1. TIB = Time in bed = Zeit im Bett.

Das ist der Zeitraum von der "Licht aus"-Marke bis zum Abschalten des EEG's am Morgen. TIB beinhaltet also auch die Zeit, die die Versuchsperson benötigt, um einzuschlafen, und die Zeit, die der Proband morgens eventuell schon vor Versuchsende wachliegt.

2. SPT = Sleep Period Time

SPT entspricht der TIB minus der Wachzeit nach dem Lichtauschalten (=Einschlafzeit) und der Wachzeit am Morgen vor Versuchsende.

3. TST = Total Sleep Time = Gesamtschlafdauer

TST entspricht der SPT minus aller Wachzeiten die zusätzlich während der Nacht nach dem Einschlafen auftreten.

4. Prozent pro Schlafstadium:

Die Verweildauer in den einzelnen Schlafstadien in % wird aus der SPT berechnet. Man kann damit auch die Wachzeiten während der Nacht prozentual angeben.

5. SOL = Die Einschlaflatenz = Sleep Onset Latency

Sie gibt die Zeitspanne an, die vom Ausschalten des Lichts bis zum Schlafbeginn vergeht. Normalerweise tritt als erstes das Schlafstadium 1 auf. Als Schlafbeginn wird hier jedoch das erste Auftreten des Schlafstadiums 2 bezeichnet.

6. Zahl der Stadienwechsel

Diese Variable wird ausgezählt und in einfachen Zahlen angegeben.

7. Zahl der Wach-Episoden und Betrag der Wachzeit (Stadium 0)
 Sie sind von Bedeutung bei der subjektiven Einschätzung des Erholungswerts des Schlafes. EEG-Aufzeichnungen und Angaben der Versuchsperson können dabei differieren.

8. Latenzzeit für jedes Stadium

Das ist definitionsgemäß die Zeitspanne vom Schlafbeginn bis zum Eintreten des jeweiligen Stadiums. Da aber der Schlaf mit einem Stadium, gewöhnlich S1, einsetzt, entspricht die Latenz für dieses Stadium der Einschlaf Latenz. Die Latenzzeit für den ersten "Aufwacher" ist die Zeit vom Schlafeintritt bis zum nächsten Auftreten von Wach.

9. Stadienfolge

Beim gesunden Erwachsenen werden die Stadien nach fortschreitender Schlaftiefe durchlaufen, also 1-2-3-4-REM. Bei einer bestimmten Gruppe von Schlafstörungen ändert sich diese Sequenz, so daß ihre Bestimmung von diagnostischer Bedeutung ist.

10. TST/TIB = Index der Schlaffeffizienz

Er gibt das Verhältnis der Aufenthaltsdauer im Bett zur Schlafdauer in % an.

11. Zahl und Länge der REM-Perioden, REM-Zyklus, REM-Intervalle und Dichte von REM

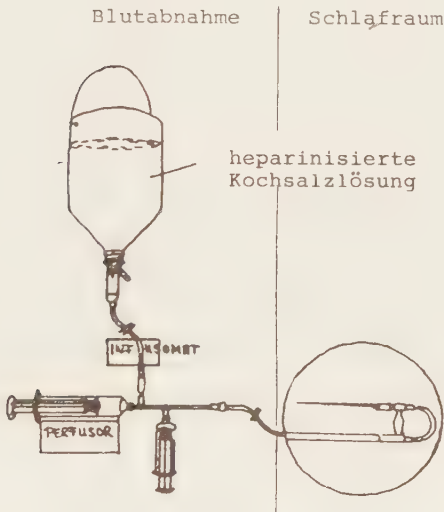
Die Zahl der REM-Perioden ist abhängig vom Alter und Gesundheitszustand des Schläfers und erlaubt Aussagen über den Grad von Schlafstörungen. Das Gleiche gilt für die Länge der REM-Perioden.

Der REM-Zyklus ist die Zeit zwischen dem Beginn einer REM-Periode und der nächsten.

Das REM-Intervall beschreibt den Zeitraum zwischen 2 REM-Perioden. Die REM-Dichte gibt die aktuelle Anzahl von Augenbewegungen im REM-Schlaf an.

BLUTABNAHMESYSTEM

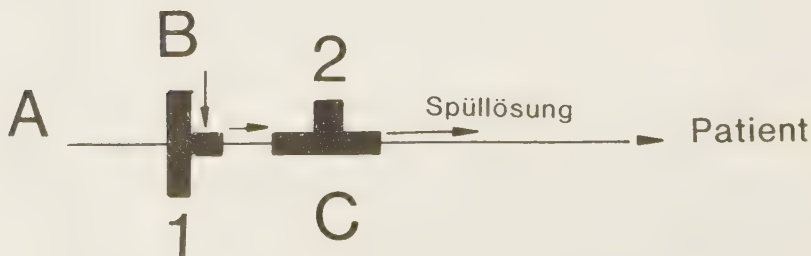
Den Versuchspersonen wurden während der Nacht Blutproben im Abstand von 20 min. entnommen, während hypoglykämischer Episoden im Abstand von 10 min. Um den Schlaf der Probanden möglichst wenig zu stören, fanden die Abnahmen außerhalb des Schlafrumes statt. Dabei wurde folgendes, in Anlehnung an Czeisler (1978) entstandene, Abnahmesystem benutzt:



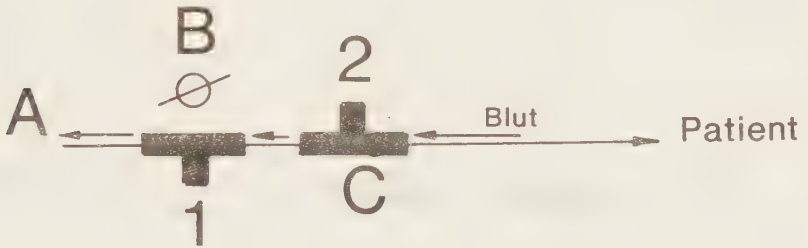
Zur Blutentnahme wurde den Versuchsteilnehmern eine Venenverweilkanüle in eine Unterarm- oder Cubitalvene gelegt. Damit konnte der invasivere und komplikationsreichere Eingriff, das Legen eines zentralen Venenkatheters vermieden werden. Die

Braunüle wurde sorgfältig fixiert und verbunden. Konnte wegen ungünstiger Gefäßverhältnisse die Braunüle nur in die Ellenbeuge gelegt werden, wurde der Arm zusätzlich geschiert, um ein Abknicken während des Schlafs und damit eine Unterbrechung der Blutabnahmen zu verhindern. An die Braunüle wurden hintereinander drei Perfusorenschläuche von je 1,5m Länge angeschlossen. Sie wurden unter der Tür des Schlafrumes nach außen geleitet und mit Hilfe von zwei hintereinandergeschalteten Drei-Wege-Hähnen mit dem Blutabnahmesystem verbunden. Es besteht aus einem Perfusor, der vorwärts und rückwärts geschaltet werden kann, mit dazugehöriger Perfusorspritze, einem Infusomaten, über den heparinisierte Kochsalzlösung (500 ml NaCl + 3000 IE Heparin) lief und 10 ml Einmalspritzen. Die Perfusorspritze wird im folgenden Text mit A bezeichnet, die Kochsalz-Spüllösung mit B und die 10 ml Blutabnahmespritzen mit C.

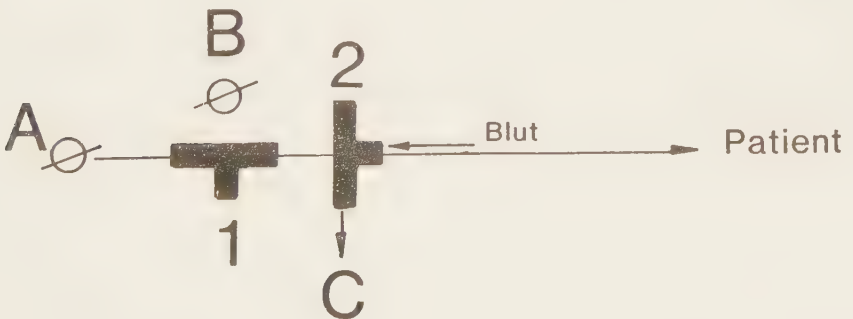
A und B sind an den Drei-Wege-Hahn Nr.1 angeschlossen, C an Hahn Nr.2. Sobald die Versuchsperson nach Abschluß aller anderen Versuchsvorbereitungen im Bett lag, wurde sie venös punktiert und die Perfusorleitungen angeschlossen. Um ein Verstopfen der Leitungen und der Braunüle zu verhindern, wurde das System sofort mit heparinisierter Kochsalzlösung bei einer Tropfgeschwindigkeit von 50 ml/Stunde gespült. Die Drei-Wege Hähne standen in der abgebildeten Stellung.



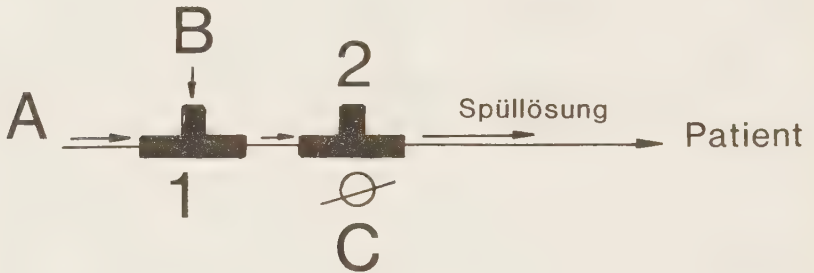
Zur Blutentnahme wurde der Infusomat abgeschaltet, der Perfusor auf rückwärts gestellt und der 3-Wege Hahn auf folgende Stellung gedreht.



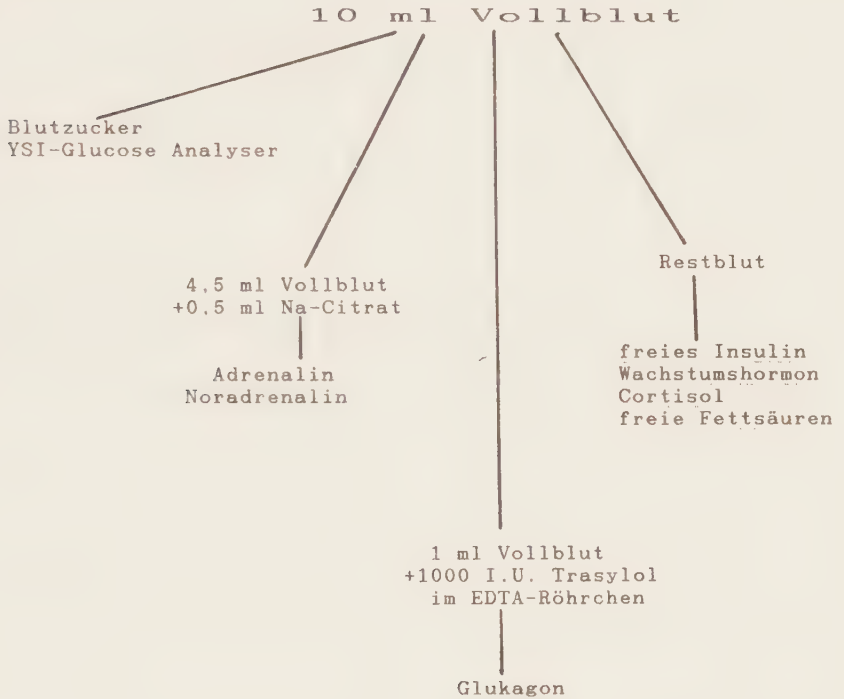
Über den Perfusor wurde damit mit einer Geschwindigkeit von ca. 300ml/Std. Blut vom Patienten abgezogen. Um eine Verdünnung der Blutprobe mit Spülflüssigkeit auszuschliessen, wurden 30 ml Blut in die Perfusorspritze abgezogen, dann der Perfusor ausgeschaltet und anschließend aus dem 3-Wege Hahn Nr. 2 die Blutprobe von 10ml entnommen.



Anschließend wurde der Perfusor wieder auf vorwärts geschaltet und das Blut-NaCl Gemisch in der Perfusorspritze zu den Patienten und Probanden zurückgeleitet. Gleichzeitig wurde das System wieder gespült, also der Infusomat wieder in Betrieb genommen.



Aus der Blutprobe wurden folgende Parameter bestimmt



Die Weiterverarbeitung der Blutproben ist im folgenden Text beschrieben.

VERARBEITUNG DER ENTNOMMENEN BLUTPROBEN:

10 ml/Probe

1. Sofortige Messung des Blutzuckers durch Injektion von 0,05 ml Blut mit einer Spezialpipette in den Glucose-Analyser.
2. Adrenalin u. Noradrenalin:
 - a) 4,5ml Vollblut und 0,5ml NaCitrat (3,8%ig) vorsichtig mischen (invertieren) und anschließend ins Eisbad stellen, (nicht länger als 1¹/₂ Stunden).
 - b) Probe in der Kühlzentrifuge bei 4° C und 4000 g zentrifugieren
 - c) 1,25 ml Überstand und 1,25 ml Enteiweißungslösung (eiskalt) 10 sec. "vortexen". Anschließend 10 min. auf Eis stehen lassen. Danach in der Kühlzentrifuge bei 4° C und 4000 g 10 min. zentrifugieren.
 - d) Den Überstand jeweils zur Hälfte in NUNC-Röhrchen transferieren und sofort bei -20° C einfrieren.

Schritt a) dient zur Gerinnungshemmung, b) zur Plasmagewinnung, c) zur Plasmadeproteinisierung.

3. Glukagon:

1 ml Vollblut in ein EDTA-Röhrchen pipettieren, 1000 I.U. Trasylol (50 mcl) hinzugeben, 2 x leicht invertieren, die EDTA-Röhrchen im Eisbad aufbewahren und sobald wie möglich zentrifugieren, Kühlzentrifuge bei 4° C, 4000 g, 10 min.

Das Plasma sollte baldigst auf 2 cups verteilt werden und (mindestens 200 μ l pro cup.) bei -20° C aufbewahrt werden.

4. Das restliche Vollblut (ca. 5 ml) in normaler Zentrifuge bei 60% - 10 min. zentrifugieren, das Serum wird verwendet für:

freies Insulin:

400 mcl Serum und 400 mcl PEG (25%ig in 20 mM PO_4 -Puffer)
10 sec. "vortexen", anschließend 10 min. bei 60%
zentrifugieren.

Überstand auf 2 cups verteilen und bei -20° C einfrieren.

HGH:

500 mcl Serum in cups pipettieren, bei -20° C einfrieren.

Cortisol:

100 mcl Serum in cups pipettieren, bei -20° C einfrieren.

FFA:

500 mcl Serum in cups pipettieren, bei -20° C einfrieren.

Restserum in nummerierte cups pipettieren und ebenfalls bei -20° C einfrieren, (für evtl. Bestimmung des C-Peptides etc.)

Herstellung der verwendeten Lösungen

PEG = Polyethylenglykol

20 mmol Na_2PO_4 -Puffer = 2,89 g Na_2HPO_4 und 0,53 g NaH_2PO_4 mit destilliertem Wasser auf 1 Liter auffüllen

25g PEG mit aqua dest. auf 100 ml auffüllen.

Die PEG-Lösung zum Puffer geben und gut verrühren.

Die PEG-Pufferlösung hält 2 Wochen und muß vor jedem Versuch gut aufgerührt werden.

Enteweißungslösung

12,6 ml 70%ige Perchlorsäure (PCA) + 237,4 ml aqua dest.

(=0,6 N PCA) dazu gibt man 500 mg EGTA + 50 mg MgCl_2 . Gut mischen!

1. BESTIMMUNG VON WACHSTUMSHORMON (HGH)

HGH wurde nach der Doppel-Antikörper Technik mit dem Radioimmunoassay der Firma Serono Diagnostika bestimmt.

Das Testprinzip ist wie folgt:

Im ersten Reaktionsschritt werden unmarkiertes Antigen und ein spezifisches Antiserum in definierten Mengen gemischt und inkubiert. Es bildet sich ein Antigen-Antikörper Komplex. Anschließend gibt man den Tracer, radioaktiv markiertes HGH, dazu, der die noch freien Bindungsstellen am Antikörper besetzt. Danach fällt man den Antigen-Antikörper Komplex durch hinzupipettieren eines zweiten spezifischen Antikörpers aus. Das Immunpräzipitat wird zentrifugiert, der Überstand mit dem freien Antigen dekantiert. Das radioaktive Präzipitat wird dann im Gamma-Counter gemessen. Mit gemessenen Standardwerten erstellt man eine Eichkurve, aus der dann die Werte der Patientenproben ermittelt werden können.

Die untere Nachweisgrenze des HGH liegt bei diesem Test bei ca. 0,2 ng/ml.

Für das Wachstumshormon wurden folgende Parameter berechnet:

1. Die Höhe der Sekretion (ng/ml) zum Zeitpunkt "Licht aus"
2. Das Sekretionsmaximum (ng/ml) als der höchste während der Nacht gemessene Wert
3. Die Anzahl und Dauer der Sekretionspausen. Eine Sekretionspause wurde definiert als HGH-Konzentration $\leq 0,3$ ng/ml
4. Die HGH-Fläche in willkürlichen Einheiten als Integral der HGH-Kurve über der Zeit.

2. Insulin

Insulin wurde radicimmunologisch mit dem Ria-gnost Insulin der Behringwerke AG bestimmt.

3. Cortisol

Cortisol wurde mit dem Gammacoat ^{125}J -Cortisol Radioimmunoassay der Firma Clinical Assays, Massachusetts bestimmt.

4. Freie Fettsäuren

Die FFS wurden nach der enzymatisch kalorimetrischen Methode NEFAC der Firma Wako Chemicals GmbH, bestimmt.

5. Glukagon

Glukagon wurde nach der PEG-Technik der Fa. Serono Diagnostika bestimmt.

6. Adrenalin und Noradrenalin

Die Katecholamine wurden im Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck nach der radioenzymatischen Methode von H. Baumgartner et al (1983) bestimmt.

Auf die Bestimmung der Punkte 2-6 wird näher in der Dissertation von Frau Irmgard Karg eingegangen.

Statistische Tests

Beim Vergleich der Ergebnisse der Kontrollpersonen mit den Ergebnissen der Diabetiker wurde der Mann-Whitney-Test (U-Test), ein Rangsummentest für unabhängige Stichproben angewendet.

Für die Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Gruppen (entweder Kontrollgruppe oder Diabetiker) unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen wurde der Wilcoxon-(Zeichen-Rangsummen)Test für abhängige Paare verwendet.

ABWEICHUNGEN VOM VERSUCHSPROTOKOLL

Bei der Registrierung der Vielzahl von Meßgrößen kam es zu einigen, den Versuchsablauf nicht grundlegend beeinträchtigenden Abweichungen. Sie sind im folgenden Text einzeln aufgeführt.

Für einige Probanden waren die Versuchsvorbereitungen, also das Kleben der Elektroden und die venöse Punktion ein Streßereignis, das sich schlafverzögernd auswirkte. Ebenso empfanden viele der untersuchten Personen die Venenverweilkanüle als äußerst störend, insbesondere dann, wenn der Arm geschient werden mußte. Sie konnten dadurch schlechter ein- bzw. durchschlafen. Einige Versuchsteilnehmer gaben auch an, ein Kältegefühl beim Spülen des Blutabnahmesystems zu verspüren. Schiefen die Probanden erst einmal fest, kam es vor, daß sie ihren Arm so ungünstig lagerten, daß trotz vorheriger Prüfung in verschiedenen Stellungen eine Blutabnahme nicht möglich war. War ein Umdrehen des Schläfers absehbar, entfiel zu Gunsten eines ungestörten Schlafes die Blutentnahme. Veränderte sich die Lage des Armes nicht, oder befand sich der Patient gar im Bereich einer Hypoglykämie, war es nötig den Patienten kurz zu wecken, um die Blutentnahme erneut sicherzustellen.

Ein weiteres Problem waren die hypoglykämischen Episoden selbst. Im Rahmen der hormonellen Gegenregulation kommt es unter anderem auch zur Vasokonstriktion. Dadurch waren die Blutentnahmen in diesem Zeitraum bei den meisten Patienten erschwert, manchmal sogar unmöglich.

Die Schlafaufzeichnung war abhängig vom richtigen Sitz der Elektroden. Die Elektrodenkabel hatten eine Länge von 1,2m. Das bedeutet für den Schläfer eine begrenzte Bewegungsfreiheit des Kopfes. Bei sehr unruhigen Schläfern kam es vor, daß einzelne Stecker aus der Brause gerissen wurden, was eine Unterbrechung der Schlafaufzeichnung zur Folge hatte. In diesem Fall betrat die Überwachungsperson so leise wie möglich

das Untersuchungszimmer und steckte die betreffenden Kabel wieder in die Brause ein. In der Regel erwachten die Versuchsteilnehmer dabei nicht. Manche Patienten empfanden im Schlaf die Elektroden offenbar als störend, so daß immer wieder einzelne Elektroden abgezupft wurden. Das hatte in der Regel keinen Einfluß auf den Versuch, da in den meisten Fällen auf eine andere parallel geschaltete Elektrode umgeschaltet werden konnte. Zupften die Probanden mehr Elektroden ab, mußte der Versuch abgebrochen werden, da ein erneutes Kleben eine zu lange Unterbrechung des Schlafes bedeutet hätte.

Eine genaue Auflistung der aufgetretenen Komplikationen bei den einzelnen Versuchsteilnehmern ist Tab.6 zu entnehmen.

Tabelle 6

Abweichungen vom geplanten Versuchsablauf

Person	Nacht	Komplikationen

Kontrollpersonen		
K.P.	A	EKG-Elektroden gehen ab, 1x Betreten des Zimmers
M.S.	A	1x Betreten des Zimmers um Elektrodenkabel wieder in die Brause einzustecken
M.H.	A	keine Komplikationen
Z.R.	A	keine Komplikationen
H.B.	A	keine Komplikationen
P.M.	A	keine Komplikationen
R.G.	A	EKG-Elektroden abgezupft
S.B.	A	keine Komplikationen
K.P.	B	2x Betreten des Zimmers zur Korrektur der Armhaltung
M.S.	B	keine Komplikationen
M.H.	B	Proband klagt über Schmerzen im Arm, morgens Lärm im Gang
Z.R.	B	keine Komplikationen
H.B.	B	Elektroden abgezupft
P.M.	B	6x Zimmer zur Armkorrektur betreten
R.G.	B	1x Armkorrektur, Proband hat Schmerzen im Arm
S.B.	B	6x Zimmer zur Armkorrektur betreten

Tabelle 6/2

Person	Nacht	Komplikationen
Diabetiker		
M.W.	A	Pat.schlieft unruhig,2xElektroden wieder in Brause fixiert
P.A.	A	keine Komplikationen
K.W.	A	keine Komplikationen
M.S.	A	1xZimmer betreten zur Elektrodenkorrektur
H.T.	A	keine Komplikationen
K.T.	A	1x Elektroden wieder in Brause befestigt
C.D.	A	keine Komplikationen
M.W.	B	keine Komplikationen
P.A.	B	1xElektroden befestigt,2xArmkorrektur
K.W.	B	1xArmkorrektur,Pat.wacht früh auf und grübelt
M.S.	B	Pat. muß zur Toilette
H.T.	B	Pat.ißt vor dem Einschlafen Kekse,1x Armkorrektur
K.T.	B	geschienter Arm,4x Zimmer betreten
C.D.	B	2x Zimmer zur Armkorrektur betreten
M.W.	C	Spontanhypoglykämie,1 Eßl.Dextropur
K.W.	C	Schwierigkeiten bei der Blutentnahme, Spontanhypoglykämie
M.S.	C	induzierte Hypoglykämie,Pat.hat ausgeprägte Unterzuckersymptomatik,10 ml Glukose 50 % i.v.
H.T.	C	2x Armkorrektur,1x Braunüle verstopft, Spontanhypoglykämie
K.T.	C	induzierte Hypoglykämie,1x Armkorrektur
C.D.	C	induzierte Hypoglykämie,1x Armkorrektur

ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wird auf das Schlafverhalten der Versuchsteilnehmer und die Sekretion von Wachstumshormon eingegangen. Die anderen, während der Untersuchung bestimmten Parameter, sind Gegenstand der Dissertation von Frau Irmgard Karg. Im ersten Teil wird auf das Schlafverhalten eingegangen. Es werden Kontrollen und Diabetiker verglichen, sowie Unterschiede in Nächten mit und ohne Blutentnahme dargestellt. Zuletzt wird geprüft, ob eine hypoglykämische Episode den Schlaf der Diabetiker beeinflusst. Der zweite Teil behandelt die Sekretion von Wachstumshormon. Es wird auf den Ausschüttungsmodus und die Sekretionsmenge unter verschiedenen Bedingungen eingegangen. Dabei werden wieder Diabetiker und Kontrollpersonen verglichen, sowie ein Einfluß der Hypoglykämie geprüft.

I. UNTERSUCHUNG DES SCHLAFES

In Tabelle 7 sind die Schlafdaten aller Versuchsteilnehmer dargestellt.

1. Vergleich des Schlafverhaltens von gesunden Kontrollpersonen und Diabetikern in der Adaptationsnacht

Schlafzeiten, Schlafeffizienz, Wachepisoden und Einschlaf latenz

Tabelle 1.1

Gruppe	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (TST)	Wach (n)	SOL (min)
Kontr.	475,4 ±3,0	451,8 ±18,7	425,3 ±33,5	89,47 ±7,1	9,3 ±5,3	27,7 ±19,9
Diab.	470,6 ±15,1	453,4 ±17,7	440,2 ±20,9	93,56 ±3,6	10,6 ±4,4	18,7 ±13,1
U-Test						
U-Wert =	27	25,5	21	19	20,5	22,5

Aus Tabelle 1.1 geht hervor, daß beide Gruppen im Durchschnitt gleich lang im Bett waren (TIB ca. 470 min.) und auch gleich lang schliefen (SPT ca. 450 min.). Die Gesamtschlafdauer (TST) war bei den Diabetikern etwas höher, ebenso die Schlafeffizienz (SEI). Beide Gruppen wachten während der Nacht im Mittel etwa 10 mal auf. Die Diabetiker schliefen ca. 10 min. früher ein (Einschlaflatenz = SOL). Keiner dieser Unterschiede war jedoch statistisch signifikant. Es muß berücksichtigt werden, daß bei dem kleinen Stichprobenumfang der Fehler II. Art relativ groß ist.

REM-Latenz und Dichte der Augenbewegungen

Die Kontrollgruppe brauchte in der Adaptationsnacht im Durchschnitt 123,4 min $\pm$ 38,7 min, um die erste REM-Periode zu erreichen. Auch bei den Diabetikern war die REM-Latenz mit im Mittel 125,2 min $\pm$ 67 min in der ersten Nacht gegenüber der Norm verlängert. Die Augenbewegungsdichte lag mit 23,91% $\pm$ 11,2% (Kontrollen) und 26,31% $\pm$ 9,2% (Diabetiker) für beide Gruppen im unteren Normbereich.

(Tab. 7)

Stadien % von SPT

Tabelle 1.2

Gruppe	Wach	MT S t a d i e n	REM %	S1 v o n	S2 S P T	S3	S4
Kontr.	5,86 $\pm$ 6,25	1,05 $\pm$ 0,5	19,90 $\pm$ 5,64	5,43 $\pm$ 4,27	50,90 $\pm$ 4,78	8,74 $\pm$ 2,30	8,11 $\pm$ 5,58
Diab.	2,93 $\pm$ 2,19	1,36 $\pm$ 0,6	19,43 $\pm$ 4,67	4,73 $\pm$ 3,12	49,79 $\pm$ 9,80	10,20 $\pm$ 4,68	11,60 $\pm$ 6,43
U-Test/U=	23,0	20,5	25,0	26,5	28,0	25,0	14,0

In Tabelle 1.2 ist der durchschnittliche prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien an der SPT dargestellt. Die beiden Gruppen entsprechen in der Verteilung ihrer Schlafstadien der Norm und unterscheiden sich nicht signifikant. (Abb. 5-11).

2. Vergleich des Schlafverhaltens der gesunden Kontrollpersonen in der Nacht A und der Nacht mit Blutabnahme (Nacht B)

Schlafzeiten, Schlafeffizienz, Wachepisoden und Einschlaf latenz

Tabelle 2.1

Nacht	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (TST)	Wach (n)	SOL (min)
A	475,4 ±3,0	451,8 ±18,7	425,3 ±33,5	89,47 ±7,1	9,3 ±5,3	27,7 ±19,9
B	477,2 ±12,5	446,1 ±33,4	373,3 ±87,7	78,24 ±17,8	12,88 ±6,36	32,7 ±31,9
Wilcoxon-Test						
z-Wert=	0,42	0,14	0,56	1,40	1,75	0,14

In Tabelle 2.1 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Zeit im Bett, der Schlafzeiten, der Schlafeffizienz, der Wachepisoden und der Einschlaf latenz der Kontrollgruppe in der Adaptationsnacht und der Nacht mit Blutentnahme dargestellt. Die Gesamtschlafdauer war in der Nacht B bei drei Probanden deutlich kürzer und bei fünf Versuchspersonen in etwa dieselbe wie in Nacht A. Dadurch sank die Schlafeffizienz im Mittel auf 78 % ab. Bis auf einen Probanden wachten alle gesunden Versuchsteilnehmer in der Blutentnahmenacht häufiger auf. (Wilcoxon-Test, $p \leq 0,05$). Nur ein Versuchsteilnehmer hatte im

Vergleich zur ersten Nacht in der Nacht B deutliche Einschlafstörungen.

REM-Latenz, S3-Latenz und Dichte der Augenbewegungen

In der ersten Nacht erreichten die gesunden Kontrollpersonen das erste Stadium REM verspätet. Dieser Effekt wiederholte sich bei fünf Probanden auch in der zweiten Nacht. Die anderen drei Versuchspersonen hatten normale REM-Latenzzeiten um 70 - 80 min. Der Mittelwert der Kontrollgruppe lag in der Blutentnahmenacht bei $140,9 \text{ min} \pm 71,3 \text{ min}$. Nacht A und B unterschieden sich nicht signifikant

Sieben gesunde junge Männer erreichten in der Blutentnahmenacht das Stadium 3 früher als in der Adaptationsnacht. Ein Proband hatte in beiden Nächten die gleiche Latenzzeit für S3 ($\bar{x} = 22,25 \pm 13,6 \text{ min}$ in Nacht A, $\bar{x} = 12,85 \pm 5,3 \text{ min}$ in

Nacht B). Der Wilcoxon-Test zeigte mit $p \leq 0,05$ einen statistisch signifikanten Unterschied an.

In der Dichte der Augenbewegungen über alle REM-Perioden ergab sich für die beiden Nächte kein signifikanter Unterschied (Nacht B, $\bar{x} = 26,64\% \pm 10,6\%$). Siehe Tab.7.

Stadien % von SPT

Tabelle 2.2

Nacht	Wach	MT S t a d i e n	REM %	S1 v o n	S2 S P T	S3	S4
A	5,86 ±6,25	1,05 ±0,54	19,90 ±5,64	5,43 ±4,27	50,90 ±4,78	8,74 ±2,30	8,11 ±5,58
B	16,96 ±14,76	0,89 ±0,41	6,44 ±5,55	5,35 ±2,34	44,1 ±10,03	7,23 ±2,29	9,06 ±6,68
Wilcoxon-Test							
z-Wert=	1,54	1,05	1,68	0,56	1,54	1,35	0,14

Tabelle 2.2 zeigt, daß die Kontrollpersonen in Nacht B im Durchschnitt mehr wach waren. 3 Probanden lagen länger als ein Viertel der Nacht wach, 3 Probanden schliefen unwesentlich weniger als in der Adaptationsnacht und 2 Probanden schliefen etwas mehr. Die 3 Probanden mit den langen Wachzeiten hatten dadurch auch weniger S2 Schlaf in der 2ten Nacht. Der Wilcoxon-Test zeigte weder bei den "Wach%" noch bei "S2%" eine statistische Signifikanz an, da die Streuung in den einzelnen Gruppen relativ hoch war. In den Schlafstadien S1, S3 und S4 ergaben sich zwischen den beiden Nächten keine Unterschiede. Hingegen war der REM-Anteil in der zweiten Nacht signifikant verringert ($p \leq 0,05$).

3. Vergleich des Schlafverhaltens der Diabetiker in der Nacht A und der Nacht B.

Schlafzeiten, Schlafeffizienz, Wachepisoden und Einschlaf latenz

Tabelle 3.1

Nacht	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (TST)	Wach (n)	SOL (min)
A	470,6 ±15,1	453,4 ±17,7	440,2 ±20,9	93,6 ±3,6	10,6 ±4,4	18,7 ±13,1
B	474,7 ±7,4	447,4 ±31,1	424,3 ±33,4	89,4 ±6,6	11,7 ±6,9	22,6 ±11,1

Wilcoxon-Test						
z-Wert=	0,34	0,73	1,35	1,52	0,59	0,42

Tabelle 3.1 zeigt, daß die Diabetiker in beiden Nächten etwa gleich lang im Bett lagen. Nur 2 von 7 Patienten hatten in der Blutentnahmenacht eine deutlich kürzere Schlafperiode (SPT) und Gesamtschlafdauer (TST) als in der Adaptationsnacht. Die Patienten wachten auch in beiden Nächten im Durchschnitt gleich oft auf. In der Nacht B ist die mittlere Einschlaf latenz (SOL) etwas länger und die mittlere Schlafeffizienz (SEI) etwas niedriger. Keiner der Unterschiede war jedoch statistisch signifikant.

REM-Latenz, Dichte der Augenbewegungen und Dichte der Körperbewegungen während der TST

Die Diabetiker hatten wie die gesunden Kontrollpersonen in der Adaptationsnacht eine verlängerte REM-Latenz. Bei vier Diabetikern sank in der Blutentnahmenacht die REM-Latenzzeit auf Normwerte ab, ein Patient, der in der ersten Nacht eine verkürzte REM-Latenzzeit aufwies, zeigte in Nacht B sogar eine

ungewöhnlich kurze REM-Latenzzeit von 4,5 min. Zwei Diabetiker erreichten in der Nacht B REM erst später als in der Nacht A. Die Unterschiede waren im Wilcoxon-Test nicht statistisch signifikant (Nacht A, $\bar{x}=125,2 \text{ min} \pm 67,0 \text{ min}$, Nacht B, $\bar{x}=76,5 \text{ min} \pm 42,6 \text{ min}$).

Die Dichte der Augenbewegungen über alle REM-Episoden war bei den Diabetikern in der Blutentnahmenacht mit $33,2\% \pm 8,3\%$ signifikant höher als in Nacht A ($\bar{x}=26,3\% \pm 9,2\%$, $p \leq 0,05$, Wilcoxon-Test).

In der Blutentnahmenacht bewegten sich die Diabetiker während der Gesamtschlafzeit im Durchschnitt etwas mehr als in der Eingewöhnungsnacht. Der Wilcoxon-Test war allerdings nicht signifikant. (Tab.7)

Stadien % von SPT

Tabelle 3.2

Nacht	Wach	MT	REM	S1	S2	S3	S4
Stadien % von SPT							
A	2,93 $\pm 2,19$	1,36 $\pm 0,6$	19,43 $\pm 4,67$	4,73 $\pm 3,12$	49,79 $\pm 9,80$	10,20 $\pm 4,68$	11,60 $\pm 6,43$
B	5,23 $\pm 3,1$	1,84 $\pm 0,82$	20,74 $\pm 3,01$	5,30 $\pm 1,07$	46,89 $\pm 5,40$	9,50 $\pm 3,79$	10,51 $\pm 4,54$
Wilcoxon-Test							
z-Wert= 2,20		1,52	1,01	1,18	0,85	0,51	0,51

Aus Tabelle 3.2 geht hervor, daß die Diabetiker in der Nacht B signifikant mehr wach waren ($p \leq 0,01$, Wilcoxon-Test). In den Schlafstadien S1-4, REM und MT ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zur ersten Nacht.

4. Vergleich des Schlafverhaltens von gesunden Kontrollpersonen und Diabetikern in der Blutentnahmenacht

Schlafzeiten, Schlaffeﬃzienz, Wachepisoden und Einschlaf-latenz

Tabelle 4.1

Gruppe	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (TST)	Wach (n)	SOL (min)
Kontr.	477,2 ±12,5	446,1 ±33,4	373,3 ±87,7	78,24 ±17,8	12,88 ±6,36	32,7 ±31,9
Diab.	474,7 ±7,4	447,4 ±31,1	424,3 ±33,4	89,4 ±6,6	11,7 ±6,9	22,6 ±11,1
U-Test						
U-Wert=	23,0	26,0	19,0	16,0	25,5	24,0

In Tabelle 4.1 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Zeit im Bett, der Schlafzeiten, der Schlaffeﬃzienz, der Wachepisoden und der Einschlaf-latenz für die Nacht B dargestellt. Zwischen Kontrollpersonen und Diabetikern bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

REM-Latenz, Dichte der Augenbewegungen und Dichte der Körperbewegungen

In der Blutentnahmenacht hatte sich bei den meisten Diabetikern die verlängerte REM-Latenz aus Nacht A normalisiert. Bei den gesunden Kontrollpersonen war das nicht der Fall, so daß sich die beiden Gruppen in der REM-Latenz von Nacht B signifikant unterschieden (U-Test, $p \leq 0,05$). In den REM-Episoden hatten die Diabetiker im Durchschnitt eine etwas höhere Dichte der Augenbewegungen. Der U-Test war hier nicht signifikant. Die Dichte der Körperbewegungen während der Gesamtschlafdauer

jedoch war in der Nacht B bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen ($p \leq 0,01$, U-Test). Siehe Tab.7.

Stadien % von SPT

Tabelle 4.2

Gruppe	Wach	MT S t a d i e n %	REM	S1 v o n S P T	S2	S3	S4
Kontr.	16,96 ±14,76	0,89 ±0,41	6,44 ±5,55	5,35 ±2,34	44,1 ±10,03	7,23 ±2,29	9,06 ±6,68
Diab.	5,23 ±3,1	1,84 ±0,82	20,74 ±3,01	5,30 ±1,07	46,89 ±5,40	9,50 ±3,79	10,51 ±4,54
U-Test							
U-Wert=	11,5	6,5	14,0	26,0	27,0	18,0	22,0

In Tabelle 4.2 ist der durchschnittliche Anteil der einzelnen Stadien an der Schlafperiode in der Nacht B angegeben. Zwischen Diabetikern und Kontrollen gab es bei "Wach" und MT statistisch signifikante Unterschiede. Die Diabetiker waren weniger wach ($p \leq 0,05$) und bewegten sich mehr ($p \leq 0,01$). Die Kontrollpersonen hatten einen deutlich geringeren REM-Anteil als die Diabetiker. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Siehe Abbildung 12-18.

5. Intraindividueller Vergleich der Diabetiker in den Nächten mit und ohne Hypoglykämie.

In den Abbildungen 19-24 sind die Schlafprofile und Blutzuckerkurven der Diabetiker für die Nacht C dargestellt.

Schlafzeiten, Schlaffeffizienz, Wachepisoden und Einschlaf latenz

Tabelle 5.1

Nacht	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (TST)	Wach (n)	SOL (min)
B	475,0 ±8,1	446,3 ±18,8	419,7 ±34,1	88,3 ±6,6	13,17 ±6,2	23,08 ±12,0
C	473,5 ±15,3	447,2 ±18,8	381,9 ±72,1	80,7 ±15,2	13,33 ±6,0	27,00 ±21,2
Wilcoxon-Test z-Wert	0,10	0,10	1,78	1,99	0,67	0,52

In Tabelle 5.1 werden die durchschnittliche Aufenthaltszeit im Bett, die Schlafdauer, die Schlaffeffizienz, die Anzahl der Wachepisoden und die Einschlaf latenz der Diabetiker in der Nacht mit Hypoglykämie und in der normalen Blutentnahmenacht verglichen. In beiden Nächten waren die Zeit im Bett und die SPT im Durchschnitt ungefähr gleich. Die Gesamtschlafdauer war im Wilcoxon-Test in der Nacht mit Hypoglykämie (Nacht C) statistisch signifikant niedriger ($p \leq 0,05$). Ein Patient hatte ausgeprägte Hypoglykämiesymptome und lag während der Unterzuckerung längere Zeit wach. Auch die Schlaffeffizienz war in der Nacht mit Hypoglykämie signifikant niedriger (Wilcoxon-Test, $p \leq 0,05$). Bei der Anzahl der Wachepisoden ließ sich beim Vergleich der Nächte kein Unterschied feststellen. Die Einschlaf latenz war bei einem Patienten in der Nacht C stark verlängert, bei drei Patienten in etwa mit der Nacht B vergleichbar und bei zwei Patienten kürzer als in der Nacht mit

hohen Blutzuckerwerten. Der Wilcoxon-Test war für die Gruppe nicht signifikant.

REM-Latenz und Dichte der Augenbewegungen

Die REM-Latenz war in der Nacht mit Hypoglykämie statistisch signifikant länger ($p \leq 0,01$). Bei den Patienten M.W., M.S. und H.T. trat der Unterzucker vor der ersten REM-Episode auf, beim Patienten C.D. während der ersten REM-Episode und bei den Patienten K.W. und K.T. nach der 2ten REM-Episode.

In der Nacht C war im Vergleich zur Nacht B zwar im Mittel die Dichte der Augenbewegungen bei den Diabetikern niedriger, es ergab sich aber keine statistische Signifikanz. Auch in der Häufigkeit der Körperbewegungen unterschieden sich die Patienten in den beiden Nächten kaum (Tab.7).

Stadien % von SPT

Tabelle 5.2

Nacht	Wach	MT	REM	S1	S2	S3	S4
		S t a d i e n % v o n S P T					
B	6,00 ±2,6	1,93 ±0,9	20,53 ±3,2	5,40 ±1,1	47,75 ±5,4	8,68 ±3,4	9,72 ±4,4
C	16,67 ±15,3	3,12 ±4,7	13,48 ±6,4	6,45 ±4,5	44,47 ±10,7	8,13 ±2,4	11,30 ±7,6
Wilcoxon-Test							
z-Wert=	1,99	0,52	1,99	0,52	1,15	0,10	0,31

In Tabelle 5.2 ist der durchschnittliche prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien an der SPT für die Nächte B und C der Diabetiker dargestellt. Sie waren in der Nacht mit hypoglykämischer Episode statistisch signifikant mehr wach

($p \leq 0,05$) und hatten signifikant weniger REM-Anteil ($p \leq 0,05$). Der Anteil der anderen Stadien am Gesamtschlaf, sowie deren zeitliche Verteilung, unterschied sich nicht von den anderen Nächten.

6. Änderungen im Schlaf-EEG während der hypoglykämischen Episode

Bei genauer visueller Durchsicht der Schlaf-EEG Aufzeichnungen durch zwei unabhängige Experten konnten keine Änderungen in den EEG-Wellen (Frequenz, Amplitude, Form oder bestimmte EEG-Muster) im Unterzuckerbereich festgestellt werden. Es wurde der Bereich von Blutzuckerwerten ≤ 50 mg/dl bis ca. 30 min nach Normalisierung des Zuckerspiegels geprüft.

7. Deltaschlaf

Als Deltaschlaf werden die Schlafstadien 3 und 4 zusammengefaßt. Diabetiker und Kontrollpersonen unterschieden sich weder in der gesamten Tiefschlafdauer noch hinsichtlich der zeitlichen Verteilung von Deltaschlaf in den Nachtdritteln. Die Mediane des Deltaschlafanteils am Gesamtschlaf betrugen 16,0% für die Kontrollpersonen und 20,1% für die diabetischen Patienten (Abb.30).

8. Zusammenfassung der Ergebnisse über das Schlafverhalten

Nacht A

Die gesunden Kontrollpersonen und die Typ-I-Diabetiker waren in der Eingewöhnungsnacht in ihrem Schlafverhalten gut vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Beide hatten eine verlängerte REM-Latenzzeit.

Nacht B

In der Nacht mit Blutentnahme und stabilen Blutzuckerspiegeln hatten beide Gruppen einen höheren prozentualen Anteil an Wachzeit (Kontrollen > Diabetiker). Die Schlafeffizienz war bei den Kontrollpersonen deutlich niedriger als bei den Diabetikern. Die REM-Latenz war bei den Diabetikern auf normale Werte abgesunken, bei den Kontrollpersonen blieb sie erhöht. Die Diabetiker bewegten sich in der Nacht B im Schlaf mehr als die gesunden Männer.

Nacht C

In der Nacht C wurde der Einfluß einer hypoglykämischen Episode auf den Schlaf der Diabetiker untersucht. Die Gesamtschlafdauer der Diabetiker war im Vergleich zur Nacht B vermindert und sie hatten einen höheren prozentualen Wachanteil. Die Schlafeffizienz war abgesunken. Die Diabetiker erreichten das erste Stadium REM verspätet und hatten einen geringeren prozentualen REM-Anteil in dieser Nacht. Die Stoffwechselentgleisung hatte keinen Einfluß auf die Wellen des Schlaf-EEG.

II. WACHSTUMSHORMON (HGH)

In Tabelle 8 sind die HGH-Daten aller Versuchsteilnehmer dargestellt.

1. Die HGH-Sekretion zum Zeitpunkt "Licht aus"

Die HGH-Sekretion war bei den Diabetikern zu Beginn der Schlafregistrierung gegenüber der von Kontrollpersonen signifikant erhöht (U-Test, $p \leq 0,05$). Während die HGH-Werte der Kontrollpersonen zu diesem Zeitpunkt im Mittel bei Null lagen, war in 10 von 14 Patientennächten eine Sekretion nachweisbar (Abb.25). Die Medianwerte lagen bei 0 (Kontrollgruppe) und 1,65 ng/ml (Diabetiker)

2. Das Sekretionsmaximum von HGH

Das nächtliche Sekretionsmaximum von HGH war bei diabetischen Patienten gegenüber den Kontrollpersonen nur unwesentlich erhöht. Dies gilt sowohl für die absoluten Sekretionsspitzen als auch für die Differenzwerte der HGH-Sekretion zwischen den Zeitpunkten "Licht aus" und "maximale Sekretion". Der U-Test war nicht signifikant.

Normalerweise ist die höchste HGH-Ausschüttung im ersten Nachtdrittel lokalisiert, zu einer Zeit also, in der auch der Deltaschlafanteil am größten ist. Bei vier Patienten und einer Kontrollperson fanden sich die HGH-Gipfel jedoch erst in einem späteren Abschnitt der Nacht.

Wie bereits bei den Schlafergebnissen erwähnt, unterschieden sich Diabetiker und Kontrollpersonen in ihrem Deltaschlafanteil nicht.

3. Die Sekretionspausen von HGH

Die diabetischen Patienten zeigten signifikant weniger nächtliche HGH-Sekretionspausen, wobei eine Sekretionspause als eine HGH-Ausschüttung ≤ 3 ng/ml definiert wurde (U-Test, $p \leq 0,01$). Bei Gesunden findet sich meist ein Sekretionsmaximum im ersten Nachtdrittel und danach ein Abfall des HGH-Spiegels auf sehr niedrige Werte, häufig Werte um Null (Abb.26). Nur eine der untersuchten Kontrollpersonen wies abweichend von diesem Bild eine gemäßigte Dauersekretion während der ganzen Nacht mit einem Maximum am frühen Morgen auf (Abb.27). Nur zwei Diabetiker hatten ähnliche Sekretionskurven wie die Mehrzahl der Kontrollpersonen, die anderen zeigten weniger Sekretionspausen, zum Teil eine Dauersekretion (Abb.28)

4. Die HGH-Gesamtfläche

Um ein Gesamtmaß der HGH-Sekretion über die Nacht zu erhalten, wurde für jede Person die Fläche unter der HGH-Verlaufskurve berechnet. Die Verlaufskurve hatte Stützpunkte in den 20-minütigen Meßintervallen. Die HGH-Gesamtfläche war in der Gruppe der Diabetiker signifikant größer als bei den Kontrollpersonen (U-Test, $p \leq 0,01$). In den Nächten mit Hypoglykämie war die Fläche im Mittel vierfach größer als in den Nächten der Kontrollpersonen. Auffallend waren wiederum große interindividuelle Unterschiede in der Gruppe der Patienten (Abb.29)

5. Zusammenfassung der Ergebnisse über das Wachstumshormon

Die Diabetiker hatten eine höhere HGH-Basalsekretion als die Kontrollpersonen, während die Maximalwerte der beiden Gruppen vergleichbar waren. Die Diabetiker fielen durch eine nächtliche Dauersekretion auf. Die Kontrollpersonen schütteten HGH vorwiegend während der Delta-Schlafphase aus, die Diabetiker zeigten eine Dauersekretion während der ganzen Nacht. Das Gesamtmaß der HGH-Sekretion war bei den zuckerkranken Patienten deutlich höher als bei den gesunden Probanden.

DISKUSSION

Die Diskussion ist entsprechend den Ergebnissen in zwei Teilen aufgebaut. Im ersten Teil werden die Schlafergebnisse besprochen, im zweiten Teil das Wachstumshormon.

I. DISKUSSION DER SCHLAFUNTERSUCHUNG

1. Adaptationsnacht (Nacht A)

In der Adaptationsnacht wurden gesunde junge Männer mit einer altersmäßig vergleichbaren Gruppe männlicher Typ-I-Diabetiker verglichen, um mögliche Auswirkungen der Stoffwechselerkrankung auf den Schlaf festzustellen. Bei den Versuchspersonen wurde aus ökonomischen Gründen nur eine polygraphische Basis-schlafableitung durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, daß in der Adaptationsnacht das Schlafverhalten von Kontrollpersonen und Typ-I-Diabetikern vergleichbar ist. Das läßt darauf schließen, daß die Stoffwechselstörungen, die den Diabetes kennzeichnen, keinen direkten und dauerhaften Einfluß auf den Schlaf an sich haben. Beim Vergleich mit den Normdaten 20-30 jähriger Männer (Williams et al, 1974) läßt sich folgendes feststellen: Die prozentuale Verteilung der Schlafstadien beider Gruppen entspricht mit Ausnahme des Stadiums "Wach" der Norm. Die Schlafeffizienz liegt ebenfalls im Normbereich. Beide Gruppen wachten in dieser Studie öfter auf, als die untersuchten Männer von Williams et al. und schliefen auch schlechter ein. Die von den Normdaten abweichenden Ergebnisse lassen sich damit vereinbaren, daß es sich bei der Nacht A in dieser Studie um die erste Nacht im Schlaflabor handelte, und sich die Teilnehmer erst an die Versuchsbedingungen gewöhnen mußten. Ebenso ist die verlängerte REM-Latenzzeit mit dem von Agnew et al (1966) beschriebenen "first night effect" vereinbar, der durch die ungewohnte Schlafsituation im Schlaflabor bedingt ist.

2. Blutentnahmenacht mit normalen oder erhöhten Blutzuckerwerten (Nacht B)

In der Nacht B wurde den Versuchsteilnehmern zusätzlich zur polygraphischen Schlafableitung in 20 minütigen Abständen über eine Venenverweilkanüle Blut abgenommen, was sich möglicherweise störend auf den Schlaf auswirkte.

K.Adams (1981) und D.B.Jarrett et al (1984) untersuchten den Einfluß einer Venenverweilkanüle auf den Schlaf. Beide Autorengruppen stellten eine unveränderte Schlafarchitektur fest, das heißt, die Schlafstadien wurden in gewohnter Reihenfolge durchlaufen. Sie fanden jedoch eine veränderte prozentuale Verteilung der Schlafstadien. Der Wachanteil war erhöht, die Gesamtschlafzeit und die Schlafeffizienz erniedrigt. Bei Adam war die Einschlaflatenz nicht verändert, in der Studie von Jarrett et al hingegen war sie verlängert. Die REM-Latenzzeit war bei beiden Autoren verlängert.

Übereinstimmend mit beiden Autorengruppen zeigt sich in dieser Untersuchung die Schlafarchitektur in der Nacht B unverändert. Auch wir konnten eine unterschiedliche Schlafverteilung in der Blutentnahmenacht nachweisen. Wie bei den genannten Autoren ist der prozentuale Wachanteil höher, die Gesamtschlafdauer kürzer und die Schlafeffizienz erniedrigt. Allerdings tritt der Unterschied zur Nacht A bei den Diabetikern nicht so deutlich hervor wie bei den Kontrollpersonen. Möglicherweise sind die zuckerkranken Patienten durch die Insulininjektionen und häufige Klinikaufenthalte, die in der Regel mit Blutentnahmen einhergehen, bereits in gewisser Weise an Venenverweilkanülen gewöhnt, so daß diese für die Diabetiker eine geringere Störung darstellen könnten als für die gesunden Versuchsteilnehmer. Das würde auch die Tatsache erklären, daß sich bei den Patienten in der zweiten Nacht die REM-Latenzzeit nach Gewöhnung ans Schlaflabor wieder normalisiert hat, während sie bei den Kontrollpersonen, bedingt durch den Katheter, erhöht bleibt. Die größere Unempfindlichkeit der Patienten zeigt sich auch an der Anzahl der Körperbewegungen während der Gesamtschlafdauer. In der ersten Nacht waren die Körperbewegungen bei beiden

Untersuchungsgruppen im unteren Normbereich. In der Blutentnahmenacht bewegten sich die Diabetiker mehr als die Kontrollpersonen, was als Hinweis für eine bessere Schlafqualität anzusehen ist. Durch die spät einsetzende erste REM-Periode ist der niedrige prozentuale REM-Anteil an der Schlafzeit bei den Gesunden in der Nacht B zu erklären. Die venöse Punktion könnte auch als Streßereignis aufgefaßt werden, was ebenfalls zur Reduktion von REM-Schlaf führen kann (Kavey und Altshuler, 1979). Im Gegensatz zur Studie von Jarrett und in Übereinstimmung mit Adams hatte der Venenkatheter in beiden Versuchsgruppen keine schlafverzögernde Wirkung.

Ein Beispiel für den störenden Einfluß der Blutentnahme ist in Abb.31 dargestellt. Es sind das Hypnogramm und das zugehörige Elektrokardiogramm eines Versuchsteilnehmers in der Nacht B dargestellt. Während der Blutentnahme steigt die Herzfrequenz bei diesem Probanden häufig deutlich an, was als Hinweis für Streß interpretiert werden kann.

Zur Störung durch die Venenverweilkanüle an sich, kommt noch die Tatsache, daß das Aufsichtspersonal in der Nacht B häufiger den Schlafrum betreten mußte, um Behinderungen am Blutabnahmesystem zu beheben, z.B. durch eine Korrektur der Armhaltung beim Probanden (Tab.6). Das sind zusätzliche externe Reize, die manchmal sogar ein kurzes Aufwachen bewirkten und ebenfalls die Abweichungen im Schlafverhalten von der Nacht A erklären können.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich unter Berücksichtigung des Einflusses exogener Störungen die stoffwechselkranken Diabetiker in Ihrem Schlafverhalten nicht signifikant von den Normalpersonen unterscheiden. Sie werden durch die Venenverweilkanüle etwas weniger irritiert, als die Kontrollpersonen.

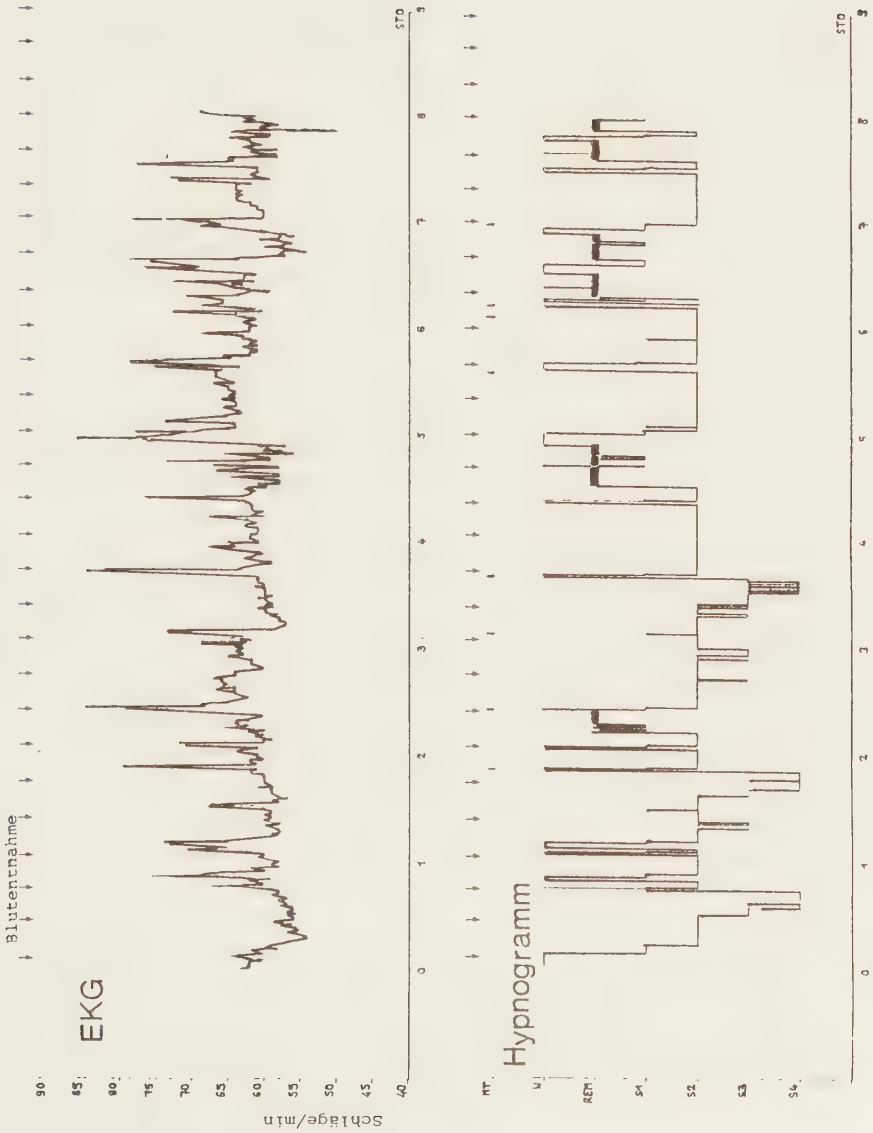


Abb. 31: Hypnogramm und Elektrokardiogramm eines Versuchsteilnehmers in der

3. Nacht mit hypoglykämischer Episode (Nacht C)

In der Nacht C trat bei den Diabetikern eine spontane oder induzierte Hypoglykämie ein. Im Paarvergleich wurde festgestellt, ob die Unterzuckererepisode das Schlafverhalten beeinflusst. Der Vergleich fand mit der Nacht B statt, in der bis auf die Hypoglykämie, die gleichen Versuchsbedingungen gegeben waren.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Schlafarchitektur in den Nächten mit einer hypoglykämischen Episode unverändert bleibt, das bedeutet, die Versuchsteilnehmer durchlaufen die einzelnen Schlafstadien in gewohnter Reihenfolge.

Hinrich, Frostig et al (1939), Davis (1943), Bates et al (1963) stellten fest, daß während einer Hypoglykämie im Wachen bei Blutzuckerwerten unter 50 mg% pathologische EEG-Veränderungen in Form von Theta- und Deltawellen auftreten. Beim schlafenden Menschen zeigt sich die Reaktion auf eine Hypoglykämie nicht durch deutlich sichtbare EEG-Veränderungen. Bei der genauen visuellen Inspektion der polygraphischen Schlafableitungen der Diabetiker durch zwei unabhängige Experten konnten im Unterzuckerbereich keine EEG-Veränderungen im Sinn von Amplituden- oder Frequenzveränderungen festgestellt werden. Es fanden sich keine abnormen EEG-Muster. Das Auftreten von Spindeln, Theta- und Deltawellen ist im Schlaf physiologisch, so daß aus diesem Grund möglicherweise der Einfluß einer Hypoglykämie auf die Hirnstromaktivität bei einer visuellen EEG-Auswertung nicht erkannt werden kann.

Allerdings ist die prozentuale und zeitliche Verteilung der Schlafstadien in der Nacht C eine andere als in der Nacht mit Normo- oder Hyperglykämie. Die Diabetiker haben einen höheren Wachanteil und damit eine geringere Schlaffeffizienz. Alle Diabetiker wachten im Rahmen der Hypoglykämie kurz auf, aber nur ein Patient lag im direkten Anschluß an den Unterzucker lange wach (Abb. 19-24). Nur dieser Patient klagte über

ausgeprägte Hypoglykämiesymptome wie Zittern, Heißhunger, Schwächegefühl und Schweißausbrüche. Die anderen Patienten fühlten sich erstaunlicherweise kaum durch den Unterzucker beeinträchtigt und schiefen schnell wieder ein. Bei den untersuchten Patienten war eine autonome Neuropathie, die die fehlenden Symptome erklären könnte (Sussman, 1963; Watkins 1982), ausgeschlossen worden. Möglicherweise stellt die Hypoglykämie für den Schläfer "nur" einen ähnlichen störenden Reiz dar wie die Venenverweilkanüle. Diese Hypothese paßt auch zu der Tatsache, daß in der Nacht C dieselben Schlafparameter verändert sind, bei denen in der Nacht B ein Kathetereffekt aufgezeigt werden konnte.

Die Diabetiker hatten in der Nacht C eine verlängerte REM-Latenz und einen geringeren Anteil von REM-Schlaf am Gesamtschlaf. Sangiah et al (1982) stellten bei einer Untersuchung an Ratten eine Reduktion von REM-Schlaf durch die Infusion von Insulin fest. Bei einer Hypoglykämie besteht eine relative Überdosierung von Insulin. Der verminderte Anteil an REM-Schlaf könnte also durch die Stoffwechselentgleisung erklärt werden. Bei 3 Patienten trat der Unterzucker vor der ersten REM-Periode auf und bei einem Patienten fiel die erste REM-Periode aus. Wie schon erwähnt, wachten alle Diabetiker durch die Hypoglykämie kurz auf, was als eine Störung in ihrem Schlafrhythmus aufzufassen ist. Eventuell ist diese Unterbrechung auch als Steßereignis zu betrachten, was ebenfalls eine Reduktion des REM-Schlafes erklären würde (Kavey und Altshuler 1979).

Im Gegensatz zu den insulinbehandelten Ratten von Sangiah et al und den Aufzeichnungen von Himwich et al (1939) zeigen die Patienten dieser Untersuchung keinen erhöhten Anteil an Deltaschlaf in der Nacht mit hypoglykämischer Episode, was zu der Auffassung passen würde, daß die Unterzuckerepisode den Schlaf stört, weil sie ein Streßereignis darstellt. Es ist

bekannt, daß der Körper normalerweise als erste Maßnahme zur Gegenregulation die Steßhormone Adrenalin und Noradrenalin ausschüttet (Garber et al, 1976; Boden et al, 1981; Watkins 1982). Dieser Mechanismus ist nur bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie gestört. Bei den Patienten der vorliegenden Studie war eine autonome Neuropathie ausgeschlossen worden. Auf die hormonelle Gegenregulation der Hypoglykämie der Diabetiker dieser Studie wird in der Dissertation von Frau Karg eingegangen. Streß beeinflußt vor allem den REM-Schlaf aber kaum den Tiefschlaf.

Wie in der Nacht B sind auch in der Nacht mit Hypoglykämie die Störungen durch das Aufsichtspersonal zu berücksichtigen. Im Rahmen der hormonellen Gegenregulation bei pathologisch erniedrigtem Blutzucker kann es durch die Ausschüttung der Hormone Adrenalin und Noradrenalin zur Vasokonstriktion kommen, was zu Schwierigkeiten bei der Blutentnahme führt. Da der Patient aber auf Grund des niedrigen Blutzuckers einer besonderen Überwachung bedarf, um mögliche Komplikationen (z.B. Koma) zu vermeiden, ist gerade in dieser Phase der Untersuchung eine kontinuierliche Blutentnahme und Kontrolle des Blutzuckerspiegels besonders wichtig. Deshalb betrat die Aufsichtsperson in der Nacht C während der Unterzuckerung sofort das Zimmer des Probanden, wenn es Schwierigkeiten bei der Blutabnahme gab. Es konnte keine Rücksicht auf den ungestörten Schlaf der Versuchsperson genommen werden. Die häufigen Aufwachepisodes und der erhöhte Wachanteil der Diabetiker sind zum Teil sicher durch die externe Störung zu erklären.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Unterzuckerepisode den Schlaf der Patienten stört. Sie wirkt sich, nach dem Schlafverhalten zu urteilen, wie ein Steßereignis aus, das heißt, die Patienten wachen auf, liegen möglicherweise länger wach und haben einen geringeren Anteil an REM-Schlaf. Im Gegensatz zum wachen Patienten treten beim schlafenden Patienten keine spezifischen EEG-Veränderungen auf.

II. DISKUSSION DER ERGEBNISSE ZUM WACHSTUMSHORMON

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß die HGH-Sekretion im Schlaf von Typ-I-Diabetikern im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. Zwar liegt das Sekretionsmaximum in beiden Gruppen im ersten Nachtdrittel und auch die Höhe der Spitzensekretion ist nicht signifikant verändert. Deutlich unterscheiden sich jedoch andere Parameter des Sekretionsmusters. Bei den Diabetikern sind höhere HGH-Spiegel schon zu Beginn der nächtlichen Bettruhe nachweisbar. Darüber hinaus haben die Patienten während des Schlafes weniger Sekretionspausen als die Kontrollpersonen und eine erhöhte Gesamtsekretion von HGH.

HGH wird in speziellen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet (Martin, 1973). Die Sekretion wird vermutlich durch einen Wachstumshormon-releasing-factor (GRF) und einen Wachstumshormon-inhibiting-factor (GIF) vom Hypothalamus aus gesteuert (Malacara et al, 1972; Brazeau et al, 1973). Unterschiedliche HGH-Spiegel werden in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht, körperlicher Aktivität, Streß und metabolischen Faktoren gefunden (Catt 1970).

Unterschiede in der Höhe der HGH-Sekretion in verschiedenen Altersstufen zeigten Finkelstein et al (1972) auf. Demnach findet man die höchsten HGH-Spiegel bei Jugendlichen, die sich gerade in einer ausgeprägten Wachstumsphase befinden. In der vorliegenden Studie wurden junge Erwachsene untersucht. Kontrollgruppe und Diabetiker sind altersmäßig vergleichbar, so daß die aufgezeigten Unterschiede in der Hormonsekretion nicht auf eine Altersabhängigkeit zurückgeführt werden können.

Zusätzlich sind bei der HGH-Sekretion geschlechtsspezifische Abweichungen bekannt: Frauen haben eine höhere HGH-Basalrate und mehr HGH-Sekretionsphasen als Männer. Östrogene erhöhen die HGH-Empfindlichkeit für Sekretionsstimuli, so daß zyklusbedingte Schwankungen in der HGH-Ausschüttung vorliegen (Catt, 1970). Um diese physiologischen Unterschiede auszuschließen, wurden in der vorliegenden Studie nur Männer untersucht.

Die Ergebnisse von Roth et al (1963) wiesen erstmals auf Schwankungen in der HGH-Sekretion und ihre Beziehung zu metabolischen und steßbedingten Stimuli hin. Folgende bis heute bekannten Faktoren beeinflussen die Ausschüttung von HGH:

1) Fehl-oder Unterernährung

Pimstone et al (1968) konnten bei Kindern mit Marasmus und Kwashiorkor permanent hohe HGH-Serumspiegel nachweisen, die sich bei ausgeglichener proteinreicher Ernährung schnell wieder normalisierten. Eine analoge Hypersekretion von HGH konnte auch bei Patienten mit Anorexia nervosa beobachtet werden (Catt, 1970; Martin, 1973). Die Teilnehmer der vorliegenden Studie waren alle normalgewichtig. Keiner zeigte Anzeichen eines Proteinmangels, so daß Ernährungsfehler als Ursache für die erhöhten HGH-Spiegel in der Gruppe der Diabetiker ausschieden.

2) Körperliche Belastung

Die Plasma-HGH-Spiegel steigen nach körperlicher Belastung an. Normalerweise ist dies nur vorübergehend nachweisbar (Catt 1970). Hansen (1970) zeigte, daß bei diabetischen Patienten unter Belastung der Anstieg des HGH-Spiegels im Plasma wesentlich schneller eintritt und ausgeprägter ist als bei Stoffwechselgesunden. Unsere Probanden waren vor der Untersuchung keiner außergewöhnlichen körperlichen Belastung ausgesetzt. Die gesunden Kontrollpersonen gingen ihrer

üblichen täglichen Arbeit nach, die Diabetiker waren, bis auf zwei, stationär zur Diabeteseinstellung aufgenommen worden, hatten also eher weniger körperliche Bewegung. Die zwei Diabetiker, die ambulant zu unserer Studie kamen, waren Studenten und besuchten wie gewöhnlich ihre Vorlesungen.

3) Blutzuckerspiegel

Lundbaek et al (1970) und Hansen (1970) zeigten, daß unter Bedingungen des normalen täglichen Lebens die HGH-Konzentrationen bei Diabetikern drei- bis viermal höher sind als bei Stoffwechselgesunden. Bei den Diabetikern findet sich neben einer größeren Anzahl von Spitzenwerten auch eine regellose Kurve bei Tag und Nacht (Hansen und Johansen 1970). Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Aussagen. Unsere Patienten wiesen schon höhere HGH-Werte zu Beginn der nächtlichen Bettruhe auf und hatten deutlich weniger Sekretionspausen als die Kontrollpersonen. Ferner fanden wir eine erhöhte Gesamtsekretion von HGH während des beobachteten Zeitraums. In einer nachfolgenden Studie prüfte Hansen (1971a) die Abhängigkeit der HGH-Sekretion von der Diabeteseinstellung. Er fand eine Normalisierung der Werte bei einer Einstellung des Blutzuckertagesprofils auf im Mittel 100 mg%. Zusammen mit Johansen (1971) stellte er in einer über 24 Stunden dauernden Untersuchung fest, daß die erhöhten und stark fluktuierenden HGH-Spiegel bei schlecht eingestellten Diabetikern nach Stoffwechsellnormalisierung absinken. Das Sekretionsmuster wird regelmäßiger. Die geringe Anzahl der Sekretionspausen und die erhöhten HGH-Basalwerte bei den Diabetikern der vorliegenden Untersuchung weisen auf eine schlechte Stoffwechseleinstellung hin. Das wird durch die Erfassung des HbA_{1c}-Wertes bestätigt (siehe Tab.2). Bei Stoffwechselgesunden wird die Sekretion von HGH durch eine Hyperglykämie supprimiert (Sharp et al, 1984; Hansen 1971c). Bei Diabetikern ist diese Suppression nicht nachweisbar (Sharp et al, 1984 a; Vigneri et al, 1976).

Die Ergebnisse unserer Studie erhärten diese Annahme: In der Nacht B hatten die Patienten Blutzuckerwerte im hyperglykämischen Bereich. Die HGH-Konzentrationen waren dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

4) Alpha- und Beta-Stimulation

Verschiedene Formen von Stress, z.B. eine Operation, emotionale Belastungen (Catt 1970), die Infusion von Vasopressin (Martin 1973) oder die orale Gabe von L-Dopa (Boyd et al, 1970) wirken als Stimulans auf die HGH-Sekretion. Diese kann durch die Verabreichung des alpha-Blockers Phentolamin verhindert werden (Hansen 1971b ; Heidingsfelder, Blackard, 1968; Kansal et al, 1972). Wahrscheinlich wird die Hormonsekretion zusätzlich über einen zentralen, adrenergen Mechanismus, der am Hypothalamus angreift, gesteuert. Eine Hypoglykämie ist ebenfalls als Stressereignis aufzufassen. Im Rahmen der Gegenregulation kommt es zur Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin (Garber et al, 1976; Bolli et al, 1982) und damit zur nachweisbaren Stimulation der HGH-Ausschüttung. Das Sekretionsmaximum nach einer Hypoglykämie kann durch eine alpha- und beta-adrenerge Blockade verhindert werden. (Blackard, Heidingsfelder 1968) Allerdings dauert dann auch die Phase bis zur Normalisierung der Blutzuckerspiegel länger (Bolli et al, 1982). In der vorliegenden Studie waren die Unterschiede in der HGH-Sekretion gegenüber der Kontrollgruppe in Nächten mit hypoglykämischen Episoden ausgeprägter als in Nächten mit relativ stabilen Blutzuckerwerten, was die intakte stimulierende Wirkung einer Hypoglykämie auf die HGH-Sekretion bei unseren Diabetikern bestätigt.

Diese Tatsache wird durch die Ergebnisse der gleichzeitigen Adrenalinbestimmungen bei unseren Patienten gestützt. (siehe Dissertation von Frau Karg)

Von der Vielzahl der Parameter des polygraphisch bestimmten Schlafverlaufs wurde im Zusammenhang mit dem Wachstumshormon vor allem der Deltaschlafanteil untersucht. Eine enge zeitliche Beziehung zwischen der Spitzensekretion von HGH und

dem Auftreten von Deltaschlaf, vorwiegend im ersten Nachtdrittel, wurde bereits früher vermutet (Takahashi et al, 1968; Honda et al, 1969; Parker et al, 1969). Normalerweise beginnt der steile Anstieg der HGH-Sekretion ca 45 bis 90 min nach dem Schlafeintritt während der Schlafstadien 3 und 4. Ein Maximum wird vor dem ersten REM-Zyklus erreicht. Diese Ausschüttung scheint durch den Schlaf selbst getriggert zu werden und entspringt nicht einem zirkadianem Rhythmus (Martin, 1973). Verschiebt man den Schlafeintritt auf einen späteren Zeitpunkt in der Nacht, dann verschiebt sich nachfolgend auch der HGH-peak zusammen mit der Deltaschlafphase auf einen späteren Zeitpunkt (Sassin et al, 1969). Verhindert man bei den Versuchspersonen einen SWS (slow wave sleep) fehlt auch die maximale HGH-Ausschüttung (Sassin et al 1969a ; Karacan et al, 1971).

In der vorliegenden Studie zeigte sich, daß das schlafgetriggerte, pulsatile Sekretionsmuster bei den Diabetikern erhalten geblieben war. Das HGH-Sekretionsmaximum liegt vorwiegend im ersten Nachtdrittel, also im Deltaschlafbereich, und unterscheidet sich damit nicht signifikant von dem der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe. Ebenso unterscheiden sich die Patienten in ihrem Deltaschlafanteil nicht von den Kontrollpersonen (siehe Seite 58).

Das läßt darauf schließen, daß die phasischen, schlafinduzierten Veränderungen des Wachstumshormons einer eigenen Steuerung unterliegen, die völlig unabhängig von der neuroendokrिनologischen Regulation ist. Parker et al (1972) fanden erste diesbezügliche Hinweise bei Stoffwechselgesunden. Für ein unabhängiges Regulationssystem sprechen Befunde von Lucke und Glick (1971), die zeigten, daß sich die schlafgebundene HGH-Ausschüttung weder durch eine Hyperglykämie noch durch alpha-oder beta-Blocker beeinflussen läßt. Unsere eigenen Befunde sprechen ebenfalls für diese Theorie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß zwar die HGH-Sekretion bei der Mehrzahl der untersuchten diabetischen Patienten signifikant erhöht ist, das pulsatile, schlafgebundene Sekretionsmuster aber erhalten bleibt. Bei einer Hypoglykämie ist unabhängig davon die Gesamt-HGH-Sekretion höher als bei stabiler hyperglykämischer Stoffwechsellaage. Die neuroendokrinologische Regulation der HGH-Ausschüttung und die schlafgebundene HGH-Stimulation scheinen völlig unabhängige Systeme zu sein. Beim Diabetiker ist nur das neuroendokrine System gestört und abhängig von der aktuellen Stoffwechseleinstellung. Dies erklärt, warum Parker und Rossmann (1971) im Vergleich von gut eingestellten Typ-I-Diabetikern und Gesunden keinen Unterschied in der nächtlichen HGH-Sekretion nachweisen konnten. Da erhöhte HGH-Werte unter anderem eine mögliche pathogene Rolle bei der Entstehung der diabetischen Mikroangiopathie, insbesondere der Retinopathie, spielen (Lundbaek et al, 1969; Oakley et al, 1969; Christensen und Terkildsen, 1971; Merimee et al, 1973), ist eine strenge Stoffwechseleinstellung bei Typ-I-Diabetikern zu fordern. Damit könnte vielleicht in Zukunft neben der Hyperglykämie ein weiterer pathogenetisch bedeutsamer Faktor ausgeschaltet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Adam K. (1982) Sleep is changed by blood sampling through an indwelling venous catheter. *Sleep* 5:154-158

Agnew H.W., Webb W.B., Williams R.L. (1966) The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology* 2:263-266

Bates J.A.V., Cobb W.A., Dawson M.E., Greville G.D., Hill D., McIlwain H., Parr G., Pond D.A., Walsh E.G., Grey W., Whitteridge D. (1963) *Electroencephalography. A symposium on its various aspects.* MacDonald: London

Baumgartner H., Ridl W., Klein G. und Preindl S. (1983) Improved radioenzymatic assay for the determination of catecholamines in plasma. *Clinica Chimica Acta* 132:111-116

Blackward W.G., Heidingsfelder S.A. (1968) Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion. *J Clin Invest* 47:1407-1414

Boden G., Reichard G.A., Hoeldtke R.D., Rezvani I., Owen O. (1981) Severe insulin-induced hypoglycemia associated with deficiencies in the release of counterregulatory hormones. *New Engl J Med* 305:1200-1205

Bolli G., Pierpaolo De Feo P., Compagnuoci M.G., et al (1982) Important role of adrenergic mechanisms in acute glucose counterregulation following insulin-induced hypoglycemia in type-I-diabetes. Evidence for an effect mediated by beta-adrenoreceptors. *Diabetes* 31:641-647

Boyd A.E., Lebovitz H.E., Pfeiffer B. (1970) Stimulation of human-growth-hormone secretion by L-Dopa. *N Engl J Med* 283:1425-1429

Brazeau P., Vale W., Burgus R., et al (1973) Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179:77-79

Cartwright R., (1982) Schlafen und Träumen. Eine Einführung in die experimentelle Schlafforschung. *Kindler Taschenbuch, Geist und Psyche*, 2233.

Catt K.J. (1970) ABC of endocrinology: growth hormone. *Lancet* 1:933-939

Christensen N.J. und Terkildsen A.B. (1971) Quantitative measurements of skin capillary resistance in hypophysectomized long-term diabetics. *Diabetes* 20:297-301

Creutzfeldt O.D., Meisch J. (1963) Changes of cortical neuronal activity and EEG during hypoglycemia. *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 24:158-172

Czeisler CA , (1978) Human circadian physiology: Internal organization of temperature, sleep-wake and neuroendocrine rhythms in an environment free of time cues. Ph.D.Dissertation. Stanford University, Stanford / Calif.

Davis P.A. (1943) Effect on electroencephalogramm of changing the blood-sugar level. *Arch.Neurol.Psychiat.* Chicago 49:186

Deckert T., Poulsen J.E., Larsen M. (1978) Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. *Diabetologia* 14:363

Ewing D.J., Borsey Q.R., Bellavere F., Clarke B.F. (1981 a) Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia* 21:18-24

Finkelstein J.W., Roffwarg H.P., Boyar R.M., et al (1972) Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 35:665-670

Gagliardino J.J., Bellone C.F., Angeletti A.J., Pessacq M.T., Notti H.P. (1976) Insulin-induced hypoglycemia: 24-h variation. *Acta Diabetol Lat* 13:134-139

Gale E.A.M. und Tattersall R.B. (1979) Unrecognized nocturnal hypoglycemia in insulin-treated diabetics. *Lancet* I:1049

Garber A.J., Cryer P.E., Santiago J.V., et al (1976) The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 58:7-15

Guilleminault C., Mondini S., Hayes B. (1985) Diabetic autonomic dysfunction, blood pressure, and sleep. *Ann Neurol* 18:670-75

Hansen A.P. (1970) Abnormal serum growth hormone response to exercise in juvenile diabetics. *J.Clin.Invest.* 49:1467-1478

Hansen A.P. (1971 a) Normalization of growth hormone hyperresponse to exercise in juvenile diabetics after "normalization" of blood sugar. *J Clin Invest* 50:1806-1811

Hansen A.P. (1971 b) The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise-induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics. *J Clin Endocr* 33:807-812

Hansen A.P. (1971c) The effect of intravenous glucose infusion on the exercise-induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 28:195-205

Hansen A.P. und Johansen K. (1970) Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insuline, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia* 6:27-33

- Heidingsfelder S.A., Blackard W.G. (1968) Adrenergic control mechanism for vasopressin-induced plasma growth hormone response. *Metabolism* 17:1019-1024
- Himwich H.E., Frostig J.P., Fazekas J.E., Hoagland H., Hadidian Z. (1939) Clinical electroencephalographic and biochemical changes during insulin hypoglycemia. *Proc.Soc.exp. Biol.* (N.Y.) 40:401-402
- Honda Y., Takahashi K., Takahashi S., Azumi K., Irie M., Sakuma M., Tsushima T., Shizume K. (1969) Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J.clin.Endocr.*:29:20-29
- Jarrett R.J. (1979) Rhythms in insulin and glucose. *Endocrine Rhythms*, edited by D.T.Krieger, Raven Press, New York
- Jarrett D.B., Greenhouse J.B., Thompson S.B., McEachran A., Coble P. and Kupfer D.J. (1984) Effect of nocturnal intravenous cannulation upon sleep-EEG measures. *Biological Psychiatry* 19:1537-1550
- Jasper H. (1958) The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph.clin.Neurophysiol.* 10:371-375
- Johansen K., Hansen A.A. (1971) Diurnal serum growth hormone levels in poorly and well-controlled juvenile diabetics. *Diabetes* 20:239
- Kansal P.C., Buse J., Talbert O.R., et al (1972) The effect of L-dopa on plasma growth hormone, insulin and thyroxine. *J Clin Endocrin Metab* 34:99-105
- Karacan I., Rosenbloom A.L., Williams R.L., Fuiley W.W., Hursah C.J. (1971) Slow wave sleep deprivation in relation to plasma growth hormone concentration. *Behav.Neuropsych.* 2:11-14

Kavey N.B. and Altshuler K.Z. (1979) Sleep in herniorrhaphy patients. *Am.J.Surg.*138: 682-687

Lucke C., Glick S.M. (1971) Experimental modification of the sleep-induced peak of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 32:729-736

Lundbaek K., Malmros R., Andersen H.C., Rasmussen J.H., Bruntse E., Madsen P.H., Jensen V.A. (1969) Hypophysectomie for diabetic angiopathy. A controlled clinical trial. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Public health service publication No.1890, Washington 1969,p.291

Lundbaek K.,Jensen V.A.,Steen Olsen T.,Orskov H.,Juel Christensen N.,Johansen K.,Prange Hansen A.A.,Osterby R. (1970) Diabetes,diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet* II:131-133

Malacara J.M., Valverde R.C., Reichlin S.,et al (1972) Elevation of plasma radioimmunoassayable growth hormone in the rat induced by porcine hypothalamic extract. *Endocrinology* 91:1189-1198

Martin J.B. (1973) Neural regulation of growth hormone secretion. *N.Engl.J.Med.* Vol 288:1384-1393

Mendelson WB, Gillin JC, Wyatt RJ (1977) Human sleep and its disorders. New York, London: Plenum Pr.1977

Merimee T.J. (1978) A follow-up study of vascular disease in growth-hormone deficient dwarfs with diabetes. *N Engl J Med* 298:1217-22

Merimee T.J., Fineberg S.E. und Hollander W. (1973) Vascular disease in the chronic HGH-deficient state. *Diabetes* 22:813-819

Merimee T.J., Zapf J., und Froesch E.R. (1983) Insulin-like growth factors. Studies in diabetics with and without retinopathy. N.Engl.J.Med. 309:527-530

Oakley N.W., Joplin G.F., Kohner E.M., Fraser T.R. (1969) The treatment of diabetic retinopathy by pituitary implantation of radioactive Yttrium. Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Public health service publication No.1890, Washington 1969,p.317

Parker D.C., Rossman L.G., Vanderlaan E.F. (1972) Persistence of rhythmic human growth hormone release during sleep in fasted and nonisocalorically fed normal subjects. Metabolism 21:241-252

Parker D.C., Sassin J.F., Mace J.W., Gotlin R.W., Rossman L.G. (1969) Human growth hormone release during sleep: Electroencephalographic correlation. J.clin.Endocr. 29:871-874

Parker D.C., Rossman L.G. (1971) Sleep release of human growth hormone in treated juvenile diabetics. Diabetes 20:691-695

Rechtschaffen A, Kales A (Eds) (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington/D.C.

Roth J., Glick S.M., Yalow R.S., Berson S.A. (1963) Secretion of human growth hormone: Physiologic and experimental modification. Metabolism 12:577-579

Sassin J.F., Parker D.C., Johnson L.C., et al (1969 a) Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep: preliminary study. Life Sci (I) 8:1299-1307

Sassin J.F., Parker D.C., Mace J.W., et al (1969) Human growth hormone release:relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. Science 165:513-515

Schulz H (1979) Wo steht die Schlafforschung heute?

Dtsch.med.Wochenschrift 104:1425-1427

Schulz H (1980) Die Struktur des Schlafes. Psycho 6:461-464

Schulz H (1984) Methoden der Schlafforschung. Der Internist 25:523-530

Sharp II P.S., Foley K., Kohner E.M. (1984) Evidence for a central abnormality in the regulation of growth hormone secretion in insulin-dependent diabetes. Department of Medicine, The Royal Postgraduate Medical School, London, 1984 by John Wiley and sons, Ltd. p.205-208

Sharp P.S., Foley K., Chahal P., Kohner E.M. (1984) The effect of plasma glucose on the growth hormone response to growth hormone releasing factor in normal subjects. Clin Endocrinol 20:497-502

Sussman K.E.,Crout J.R.,Marble A. (1963) Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. Diabetes 12:38-45

Takahashi Y.,Kipnis D.M.,Daughaday W.H., (1968) Growth hormone secretion during sleep. J.Clin.Invest. 47:2079-90

Vigneri R., Squatrito S., Pezzino V., Filetti S., Branca S., Polosa P. (1976) Growth hormone levels in diabetes: correlation with the clinical control of the disease. Diabetes 25:167-172

Watkins P.J. (1982) ABC of Diabetes: Hypoglycemia. British Medical Journal 285:278-279

Wilde-Frenz J., Schulz H. (1983) Rate and distribution of body movements during sleep in humans. *Perceptual and Motor skills* 56: 275-283

Williams RL, Karacan I, Hirsch CJ (1974)
Electroencephalography (EEG) of human sleep. Clinical applications. Wiley, New York.

Tabelle 7

Schlafparameter der Versuchsteilnehmer

Person	Nacht	TIB (min)	SPT (min)	TST (min)	SEI (SPT)	WACH	SPT/ Stadwe.	SOL (min)
Kontrollpersonen								
K.P.	A	479.0	451.5	374.5	78.18	11	3.56	33.5
M.S.	A	481.0	478.0	461.5	95.95	4	5.98	3.5
M.H.	A	473.5	453.0	447.5	94.51	8	5.09	25.0
Z.R.	A	474.5	465.0	406.0	85.56	11	4.56	11.5
H.B.	A	475.0	440.0	429.0	90.32	11	3.46	36.0
P.M.	A	473.5	431.0	428.0	90.39	5	4.27	50.0
R.G.	A	473.5	470.0	467.0	98.63	4	4.27	5.5
S.B.	A	473.0	425.0	389.0	82.24	20	2.80	56.5
K.P.	B	454.5	442.5	401.5	88.34	7	4.97	8.5
M.S.	B	479.0	474.0	465.5	97.18	7	4.19	8.0
M.H.	B	493.0	477.0	461.0	93.51	11	3.48	17.5
Z.R.	B	487.5	479.0	416.0	85.33	15	3.4	10.0
H.B.	B	479.0	466.5	426.5	89.04	16	2.86	10.5
P.M.	B	486.0	415.0	301.0	61.93	20	4.32	77.0
R.G.	B	471.5	390.0	282.5	59.92	5	6.09	83.0
S.B.	B	467.0	424.5	236.5	50.64	22	3.54	47.0
Patienten								
M.W.	A	484.0	460.5	430.5	88.95	14	3.60	31.5
P.A.	A	475.0	464.0	460.5	96.95	5	3.46	12.5
K.W.	A	485.5	467.0	446.5	91.97	13	4.13	20.5
M.S.	A	440.5	431.0	413.0	93.76	15	3.68	5.5
H.T.	A	468.0	454.0	444.0	94.87	10	4.41	14.5
K.T.	A	466.0	426.5	418.0	89.70	13	4.10	40.5
C.D.	A	475.0	471.0	469.0	98.74	4	2.55	6.0
M.W.	B	481.5	470.0	431.0	89.51	20	3.43	16.5
P.A.	B	473.0	454.5	452.0	95.56	3	2.99	20.0
K.W.	B	478.5	467.0	427.0	89.24	20	2.76	13.0
M.S.	B	473.0	390.5	359.0	75.90	16	2.71	31.5
H.T.	B	459.5	418.5	403.5	87.81	7	2.41	42.0
K.T.	B	479.5	462.0	448.5	93.53	9	3.95	24.5
C.D.	B	478.0	470.0	449.0	93.93	7	2.76	11.0
M.W.	C	446.0	423.0	375.5	84.19	15	3.92	25.0
K.W.	C	472.0	461.0	411.5	87.18	15	2.44	18.5
M.S.	C	476.5	441.5	242.5	50.89	13	3.74	32.5
H.T.	C	482.5	463.5	406.0	84.15	23	2.79	17.5
K.T.	C	491.5	428.5	407.5	82.91	7	4.98	65.5
C.D.	C	472.5	465.5	448.5	94.92	7	2.66	3.0
T.K.	C	449.0	437.0	430.5	95.88	5	3.50	15.0

Tabelle 7/2

Schlafparameter der Versuchsteilnehmer

Person	Nacht	REM	S1 L a t e n z e n	S2 (min.)	S3	S4

Kontrollpersonen						
K.P.	A	107.5	27.5	6.0	39.0	69.0
M.S.	A	151.5	3.0	0.5	13.0	22.0
M.H.	A	127.5	20.5	4.5	20.5	33.5
Z.R.	A	133.5	10.0	1.5	45.5	100.5
H.B.	A	49.5	35.0	1.0	12.5	20.5
P.M.	A	94.0	42.5	7.5	16.5	21.5
R.G.	A	157.5	3.5	2.0	6.5	9.0
S.B.	A	166.0	47.5	9.0	24.5	163.0
K.P.	B	69.0	7.5	1.0	11.5	16.5
M.S.	B	65.5	4.5	3.5	16.5	48.0
M.H.	B	133.0	16.0	1.5	14.0	17.5
Z.R.	B	149.5	8.5	1.5	21.5	95.0
H.B.	B	77.0	9.5	1.0	9.3	16.0
P.M.	B	262.5	71.0	6.0	16.5	126.0
R.G.	B	215.0	81.5	1.5	5.0	9.5
S.B.	B	156.0	42.5	4.5	8.5	27.5
Patienten						
M.W.	A	98.5	18.5	13.0	28.0	42.5
P.A.	A	98.0	11.0	1.5	7.5	12.0
K.W.	A	40.0	18.0	2.5	9.0	11.5
M.S.	A	211.5	4.0	1.5	14.5	25.5
H.T.	A	76.0	14.0	0.5	11.0	13.5
K.T.	A	136.5	39.5	1.0	19.5	24.0
C.D.	A	216.0	3.0	3.0	5.0	15.5
M.W.	B	123.0	11.5	5.0	21.5	26.4
P.A.	B	67.5	18.5	1.5	11.5	14.5
K.W.	B	4.5	11.5	1.5	21.0	24.0
M.S.	B	71.0	28.5	3.0	14.5	20.5
H.T.	B	134.0	41.5	0.5	20.5	26.5
K.T.	B	69.5	17.5	7.0	17.0	20.0
C.D.	B	66.0	8.0	3.0	10.0	14.5
M.W.	C	220.0	23.5	1.5	27.0	32.5
K.W.	C	12.5	5.0	7.5	41.0	187.5
M.S.	C	295.0	15.0	17.5	26.0	31.0
H.T.	C	227.0	16.5	1.0	17.0	20.0
K.T.	C	166.5	63.0	2.5	13.0	16.5
C.D.	C	227.0	2.0	1.0	6.0	8.0
T.K.	C	88.0	12.0	3.0	15.5	20.5

Tabelle 7/3

Schlafparameter der Versuchsteilnehmer

Pers	Nacht	Index	REM1	REM2	REM3	REM4	REM5
		Dichte	der	Augenbewegungen			

Kontrollpersonen							
K.P.	A	20.1	20.6	18.2	20.2	-	-
M.S.	A	14.8	16.8	17.2	-	-	-
M.H.	A	15.0	15.8	17.0	14.0	-	-
Z.R.	A	19.6	6.7	23.6	22.0	-	-
H.B.	A	35.3	45.0	42.1	49.0	39.0	17.1
P.M.	A	37.0	20.7	33.1	45.1	-	-
R.G.	A	11.1	8.8	5.6	14.7	-	-
S.B.	A	38.4	48.2	33.0	-	-	-
K.P.	B	34.9	20.5	37.9	28.9	42.9	-
M.S.	B	19.7	6.4	22.7	22.8	-	-
M.H.	B	18.7	17.2	24.5	17.2	17.6	-
Z.R.	B	17.0	12.3	12.1	21.7	-	-
H.B.	B	25.3	27.1	24.0	17.3	31.1	-
P.M.	B	48.0	44.4	-	-	-	-
R.G.	B	20.2	23.8	10.0	-	-	-
S.B.	B	29.3	17.6	-	-	-	-
Patienten							
M.W.	A	22.3	12.6	28.1	15.1	-	-
P.A.	A	41.9	33.8	42.7	24.8	46.6	-
K.W.	A	20.5	11.2	19.0	11.1	15.2	26.8
M.S.	A	24.1	25.0	18.9	-	-	-
H.T.	A	33.9	10.0	24.9	29.1	44.5	-
K.T.	A	27.6	26.3	18.9	29.4	-	-
C.D.	A	13.9	14.1	13.8	-	-	-
M.W.	B	42.0	37.2	51.3	48.3	-	-
P.A.	B	33.9	8.1	26.5	25.0	39.8	33.4
K.W.	B	29.0	15.6	24.1	32.5	34.4	33.1
M.S.	B	20.6	12.9	26.5	-	-	-
H.T.	B	45.5	48.6	42.4	44.8	-	-
K.T.	B	31.2	5.0	18.1	37.9	33.6	40.8
C.D.	B	30.2	40.0	30.9	28.9	30.5	-
M.W.	C	31.6	31.3	31.2	-	-	-
K.W.	C	37.0	15.0	34.3	16.7	48.8	37.5
M.S.	C	15.5	15.5	-	-	-	-
H.T.	C	32.3	13.7	34.1	40.6	-	-
K.T.	C	29.3	28.2	23.1	37.2	21.0	-
C.D.	C	27.1	32.2	24.8	26.7	-	-
T.K.	C	38.4	51.3	44.3	26.9	-	-

Tabelle 7/4

Schlafparameter der Versuchsteilnehmer

Person	Nacht	TIB	SPT Körperbewegungen	TST

Kontrollpersonen				
K.P.	A	0.10	0.09	0.06
M.S.	A	0.06	0.06	0.05
M.H.	A	0.04	0.04	0.03
Z.R.	A	0.17	0.17	0.11
H.B.	A	0.11	0.09	0.08
P.M.	A	0.10	0.08	0.08
R.G.	A	0.07	0.07	0.06
S.B.	A	0.11	0.10	0.08
K.P.	B	0.10	0.09	0.06
M.S.	B	0.04	0.04	0.04
M.H.	B	0.09	0.08	0.06
Z.R.	B	0.20	0.20	0.12
H.B.	B	0.15	0.14	0.10
P.M.	B	0.11	0.09	0.05
R.G.	B	0.16	0.15	0.04
S.B.	B	0.18	0.19	0.04
Patienten				
M.W.	A	0.11	0.10	0.08
P.A.	A	0.06	0.06	0.05
K.W.	A	0.12	0.11	0.09
M.S.	A	0.14	0.13	0.11
H.T.	A	0.04	0.04	0.03
K.T.	A	0.07	0.06	0.06
C.D.	A	0.19	0.19	0.19
M.W.	B	0.12	0.12	0.08
P.A.	B	0.08	0.08	0.07
K.W.	B	0.25	0.24	0.21
M.S.	B	0.22	0.17	0.13
H.T.	B	0.19	0.14	0.12
K.T.	B	0.08	0.08	0.07
C.D.	B	0.18	0.18	0.14
M.W.	C	0.13	0.12	0.07
K.W.	C	0.24	0.24	0.21
M.S.	C	0.28	0.26	0.11
H.T.	C	0.18	0.17	0.12
K.T.	C	0.11	0.09	0.07
C.D.	C	0.15	0.14	0.13
T.K.	C	0.09	0.08	0.08

Tabelle 7/5

Schlafparameter der Versuchsteilnehmer

Pers	Nacht	Wach	MT Stadien %	REM	S1 von SPT	S2	S3	S4
Kontrollpersonen								
K.P.	A	17.1	0.8	18.8	5.2	42.3	7.5	8.3
M.S.	A	3.5	0.6	24.7	2.0	49.4	8.8	7.1
M.H.	A	1.2	1.0	27.0	1.9	51.2	9.2	8.5
Z.B.	A	12.7	0.6	26.1	3.5	52.3	7.5	3.2
H.B.	A	2.5	1.9	17.8	5.1	58.1	13.6	0.9
P.M.	A	9.7	0.7	19.8	2.9	51.7	9.9	14.3
R.G.	A	0.6	1.9	11.6	14.7	47.3	6.2	17.7
S.B.	A	4.6	0.9	15.4	8.1	54.9	7.2	4.9
K.P.	B	6.3	0.9	19.8	2.1	48.1	5.4	14.4
M.S.	B	1.8	0.2	22.9	4.2	59.4	8.8	2.7
M.H.	B	3.4	1.2	21.9	3.7	50.1	8.5	11.3
Z.B.	B	13.2	0.5	20.6	8.8	44.6	10.5	1.4
H.B.	B	8.6	1.5	14.5	6.5	47.4	8.0	13.5
P.M.	B	27.5	1.1	10.7	6.5	43.5	3.7	7.0
R.G.	B	27.6	1.0	12.7	3.8	30.1	5.0	19.7
S.B.	B	44.3	0.7	8.4	7.2	29.6	7.9	2.0
Patienten								
M.W.	A	6.5	1.7	24.5	6.8	47.8	9.3	3.3
P.A.	A	9.8	1.2	22.3	1.7	36.0	17.8	20.3
K.W.	A	4.4	1.6	22.3	4.2	52.6	5.8	9.2
M.S.	A	4.2	2.0	20.0	3.5	53.6	7.7	9.2
H.T.	A	2.2	0.4	13.3	2.1	64.8	8.3	8.9
E.T.	A	2.0	1.9	21.1	4.1	54.5	6.7	9.7
C.D.	A	0.4	0.7	12.5	10.7	39.2	15.8	20.6
M.W.	B	8.3	0.9	15.5	6.6	57.7	5.9	4.9
P.A.	B	0.6	1.3	22.0	4.7	41.7	14.4	15.3
K.W.	B	8.6	3.1	24.2	6.5	47.9	4.6	5.1
M.S.	B	8.1	2.8	20.9	5.2	44.7	8.1	10.2
H.T.	B	3.6	1.3	20.2	4.2	48.9	13.3	8.6
K.T.	B	2.9	1.8	23.7	4.2	44.0	8.1	15.2
C.D.	B	4.5	1.7	18.7	5.4	43.3	12.1	14.3
M.W.	C	11.2	0.7	15.7	8.9	50.7	6.5	6.3
K.W.	C	10.7	12.6	18.9	14.5	43.0	4.8	5.5
M.S.	C	45.1	1.6	4.5	4.1	27.6	8.8	8.3
H.T.	C	12.4	1.6	6.9	5.4	60.0	7.1	6.6
K.T.	C	4.9	1.2	20.5	3.2	43.3	10.4	16.6
C.D.	C	3.7	1.0	14.9	2.6	42.2	11.2	24.5
T.K.	C	1.5	0.8	18.4	3.0	53.1	8.7	14.5

Tabelle 8

Daten der Wachstumshormonbestimmung

Person	Nacht	A	B	C	D	E	F
Kontrollpersonen							
K.P.	B	0,0	9,3	9,3	9	835	19,8
M.S.	B	0,0	8,0	8,0	56	1571	11,5
M.H.	B	0,0	9,2	9,2	55	1723	19,8
Z.R.	B	0,0	6,9	6,9	45	1290	12,4
H.B.	B	0,5	8,7	8,2	54	992	21,5
P.M.	B	0,2	9,0	8,8	48	1969	10,7
R.G.	B	0,2	13,0	12,8	41	3513	24,7
S.B.	B	0,0	7,7	7,7	40	2473	9,9
Patienten							
M.W.	B	0,0	19,9	19,9	31	3403	10,8
P.A.	B	6,1	8,3	2,2	0	4648	29,7
K.W.	B	0,0	8,0	8,0	35	1759	9,7
M.S.	B	1,1	12,0	10,9	0	2573	18,3
H.T.	B	0,9	8,1	7,2	8	2020	21,9
K.T.	B	2,0	17,4	15,4	0	5767	23,3
C.D.	B	1,8	6,2	4,4	0	1177	26,4
M.W.	C	0,0	8,8	8,8	26	3397	12,8
K.W.	C	3,8	7,3	3,5	43	1469	10,3
M.S.	C	1,5	28,0	26,5	0	5930	17,1
H.T.	C	4,4	20,1	15,7	0	9698	13,7
K.T.	C	12,8	25,3	12,5	0	9148	27,0
C.D.	C	4,1	8,4	4,3	18	2395	35,7
T.K.	C	0,0	17,4	17,4	13	6666	23,2

A = STH-Sekretion zur Zeit "Licht aus" (ng/ml)

B = STH-Sekretionsmaximum (ng/ml)

C = Differenz zwischen STH zur Zeit "Licht aus" und STH-Maximum (ng/ml)

D = STH-Sekretionspausen (%)

E = STH-Gesamtfläche (arbitrary units)

F = Deltaschlaf (%)

Abb. 5



Abb.5: Prozentualer Anteil des Stadiums "Wach" an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Diabetikern.

Abb. 6

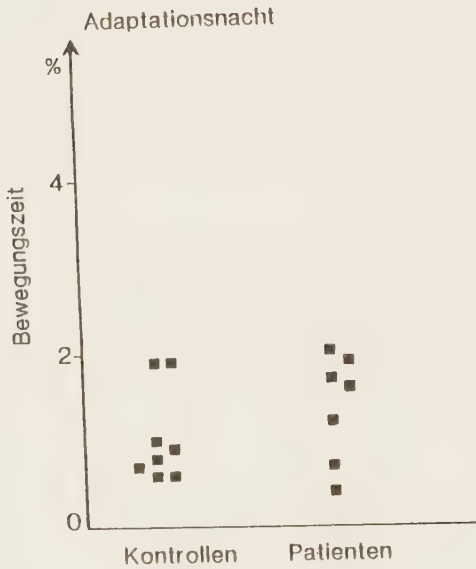


Abb.6: Prozentualer Anteil der Bewegungszeit an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Patienten.

Abb. 7



Abb.7: Prozentualer Anteil des Stadiums REM an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Patienten.

Abb. 8

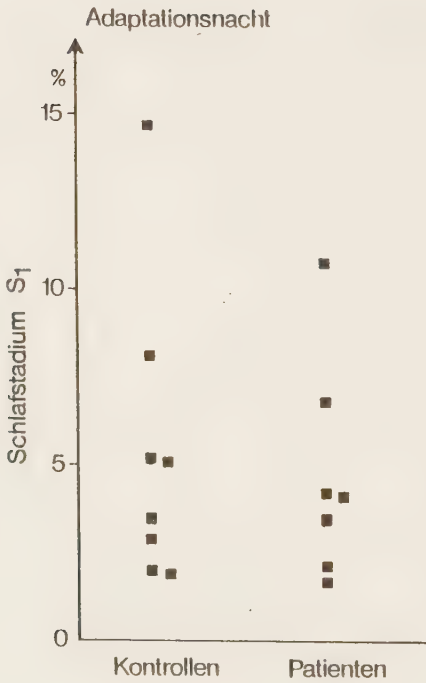


Abb.8: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums S1 an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Patienten.

Abb. 9

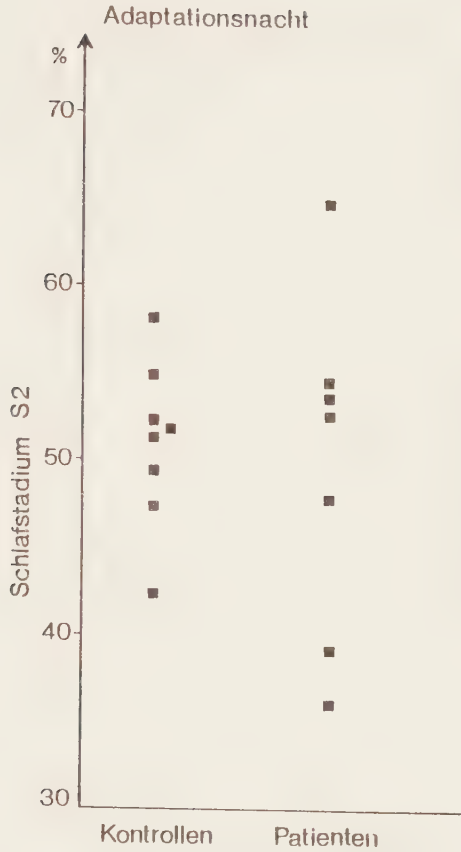


Abb.9: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums S2 an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Patienten.

Abb. 10

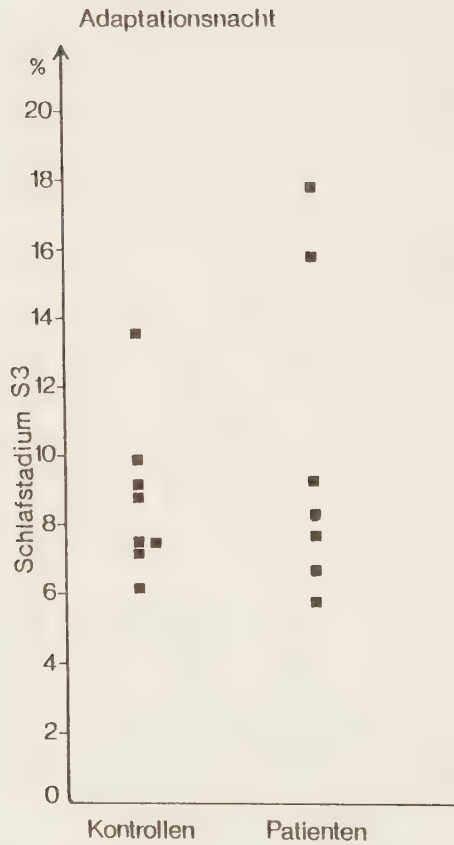


Abb.10: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums 3 an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Patienten

Abb. 11

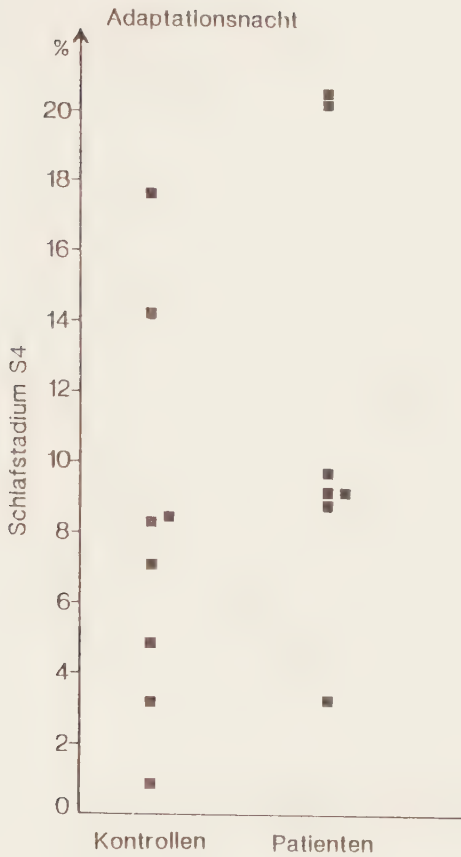


Abb.11: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums 4 an der SPT in der Adaptationsnacht bei Kontrollpersonen und Diabetikern.

Abb. 12

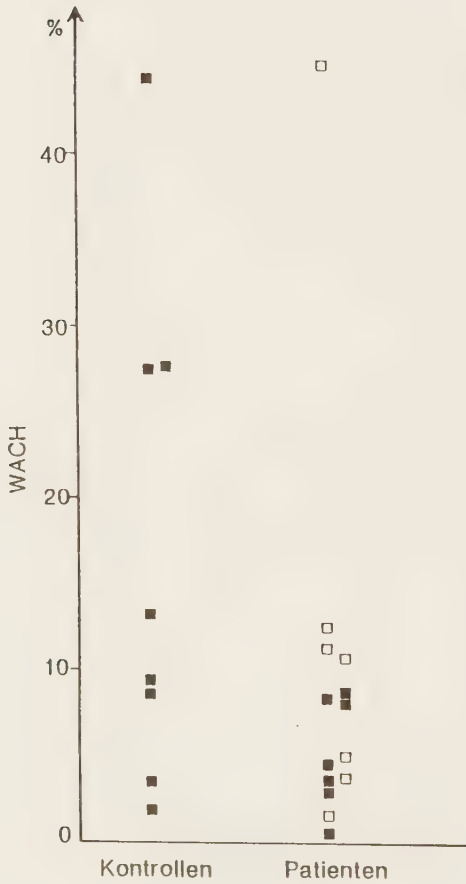


Abb.12: Prozentualer Anteil des Stadiums "Wach" an der SPT in den Blutentnahmenächten. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb. 13

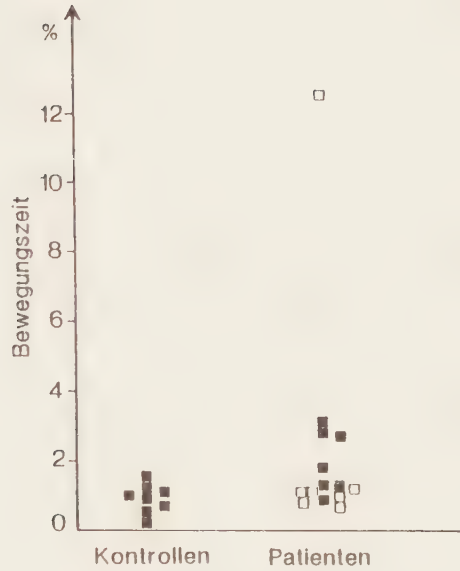


Abb.13: Prozentualer Anteil der Bewegungszeit an der SPT in den Blutentnahmenächten. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb. 14

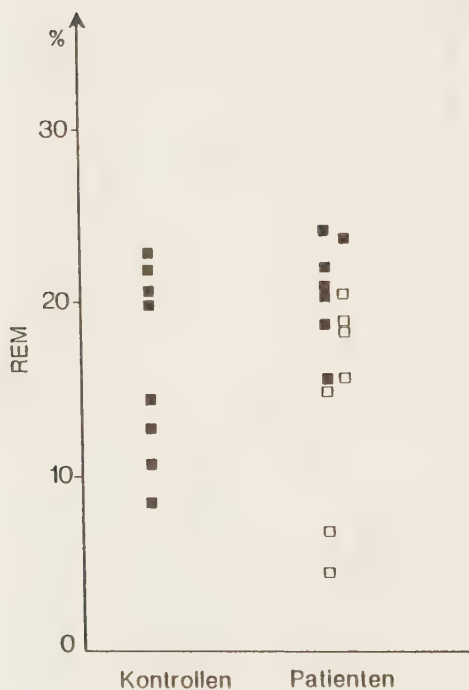


Abb.14: Prozentualer Anteil des Stadiums REM an der SPT in den Blutentnahmenächten. Offene Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb.15

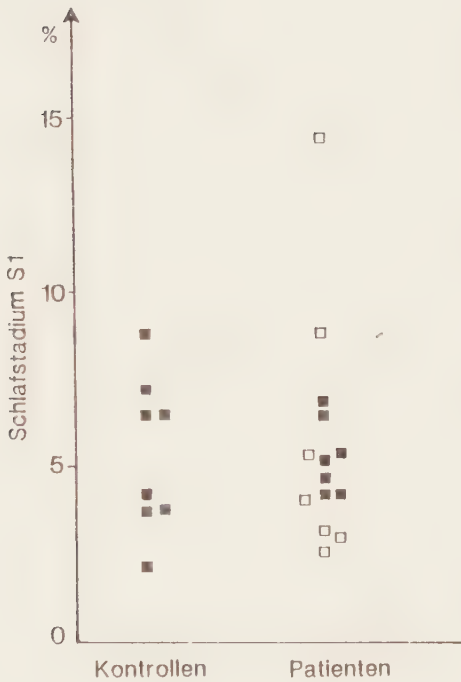


Abb.15: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums 1 an der SPT in den Blutentnahmenächten. Offene Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

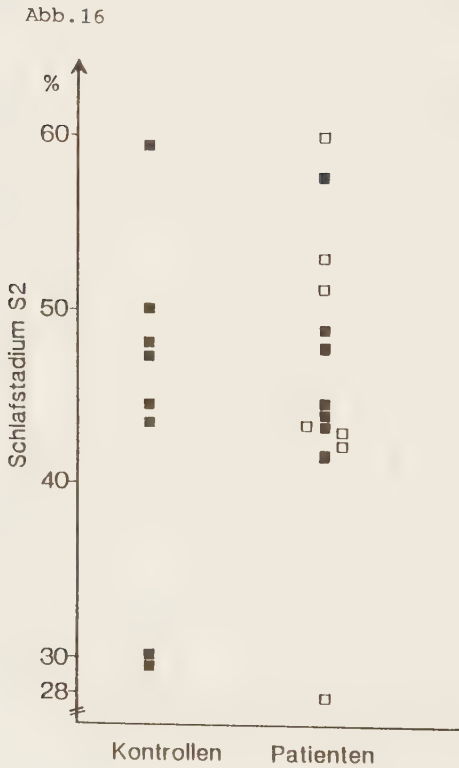


Abb.16: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums 2 an der SPT in den Blutentnahmenächten. Offene Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb.17

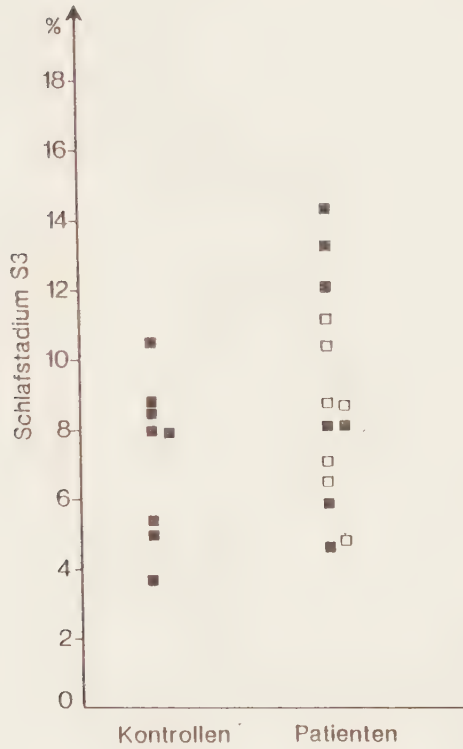


Abb.17: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums S3 an der SPT in den Blutentnahmenächten. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

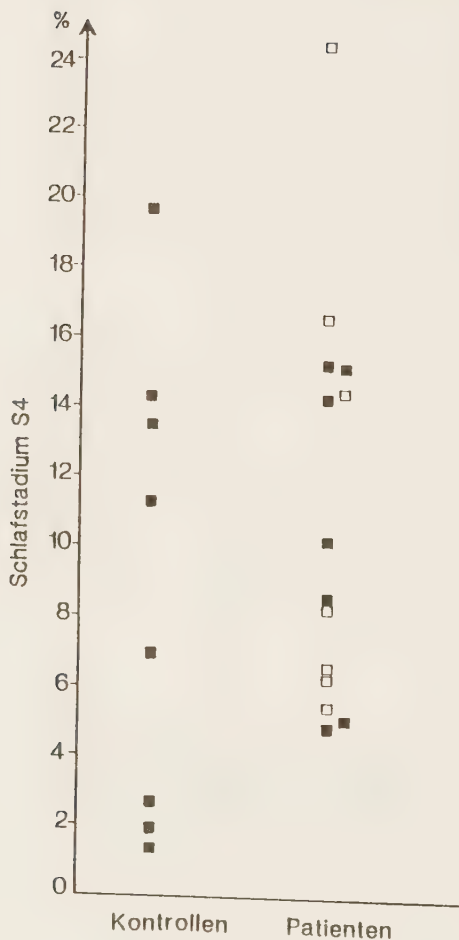


Abb.18: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums S4 an der SPT in den Blutentnahmenächten. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb.19

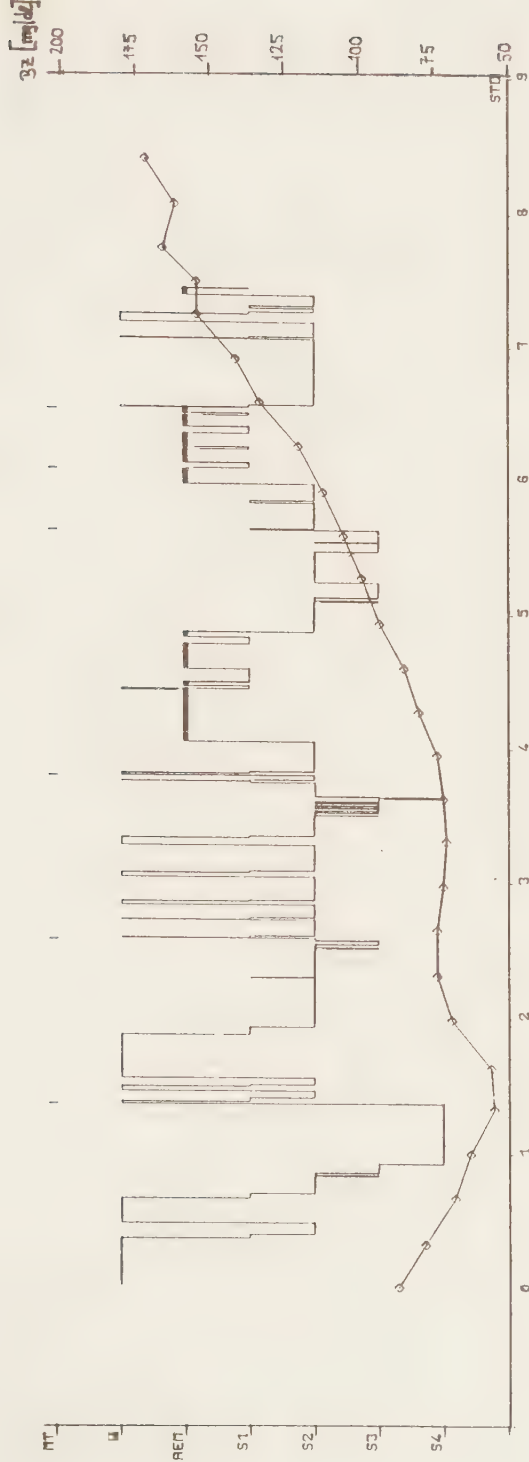


Abb.19: Hypnogramm und Blutzuckerkurve des Diabetikers M.W. in der Nacht C.

Abb. 20



Abb. 20: Hypnogramm und Blutzuckerkurve des Diabetikers K.W. in der Nacht C.

Abb. 21

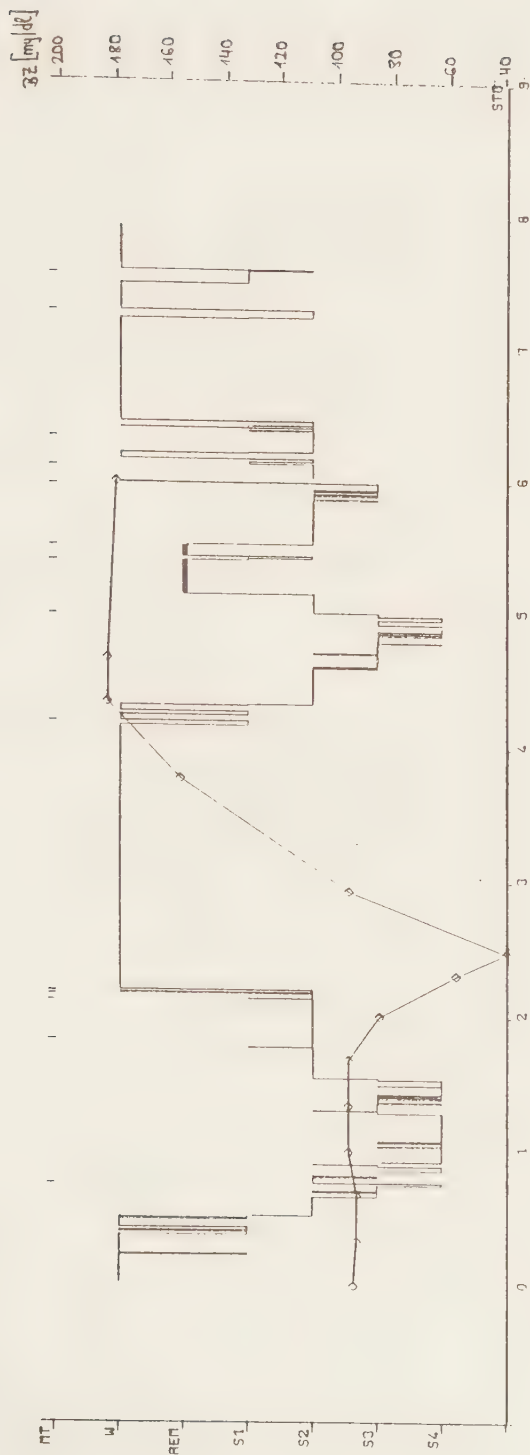


Abb. 21: Hypnogramm und Blutzucker Verlauf des Diabetikers M.S. in der Nacht C.

Abb. 22

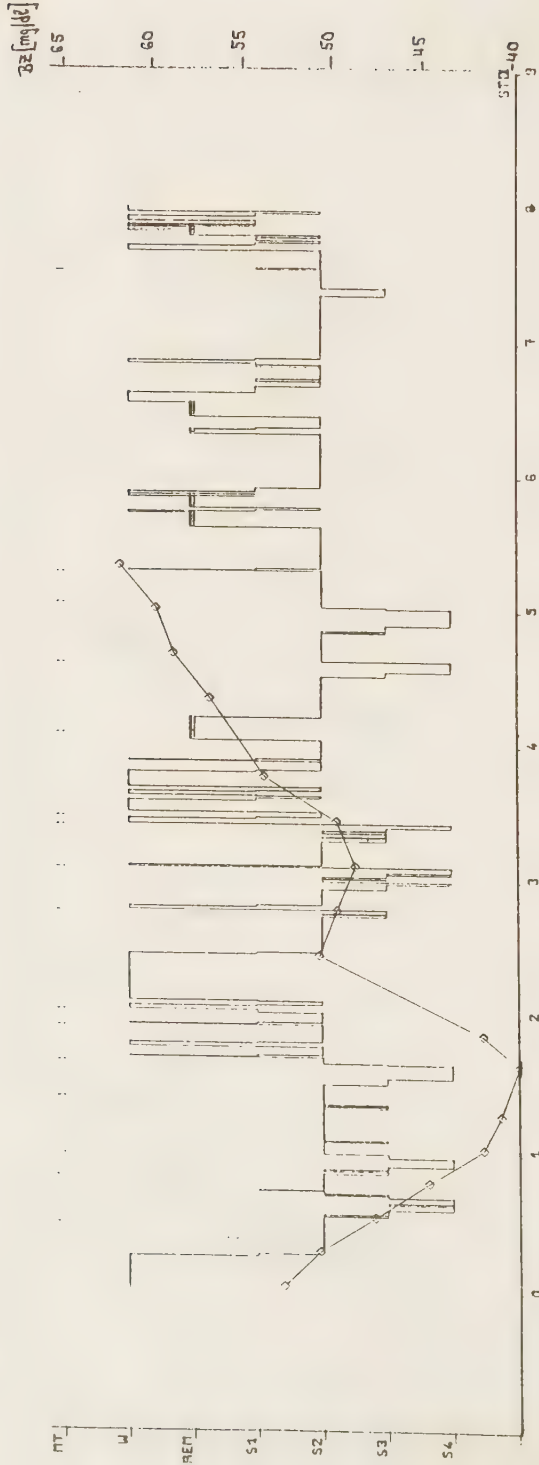


Abb. 22: Hypnogramm und Blutzuckercurve des Diabetikers H.T. in der Nacht C.

Abb. 23

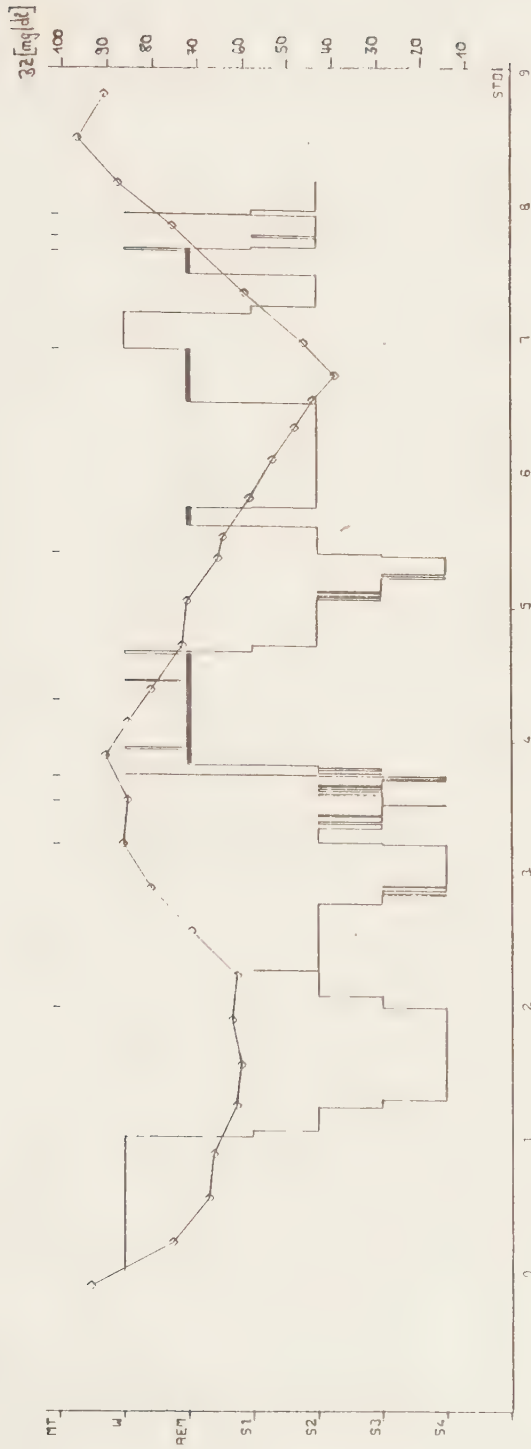


Abb. 23: Hypnogramm und Blutzuckerkurve des Diabetikers K.T. in der Nacht C.

Abb. 24

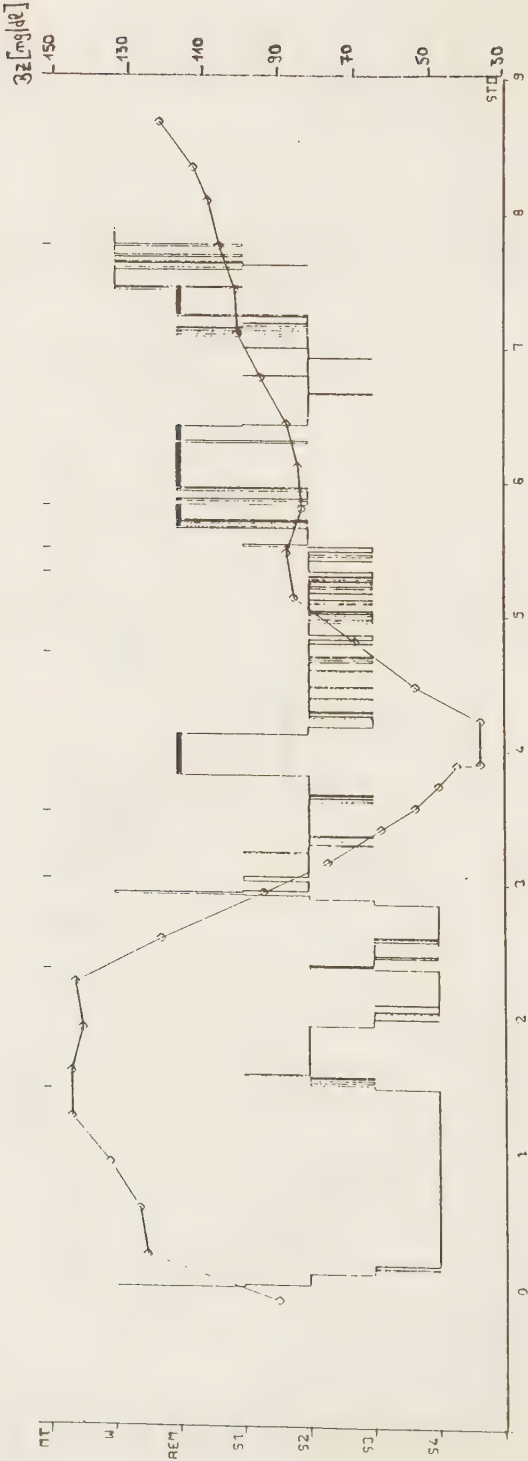


Abb. 24: Hypnogramm und Blutzuckerkurve des Diabetikers C.D. in der Nacht C.

Abb. 25



Abb. 25: GHG-Sekretion (ng/ml) zum Zeitpunkt "Licht aus" bei diabetischen Patienten und Kontrollpersonen. Offene Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb. 26



Abb. 26: Nächtliche HGH-Sekretionskurve eines gesunden Probanden mit normaler zeitlicher Verteilung

Abb. 27



Abb. 27: Nächtliche HGH-Sekretionskurve eines gesunden Probanden mit verspäteter maximaler Sekretion.

Abb. 28

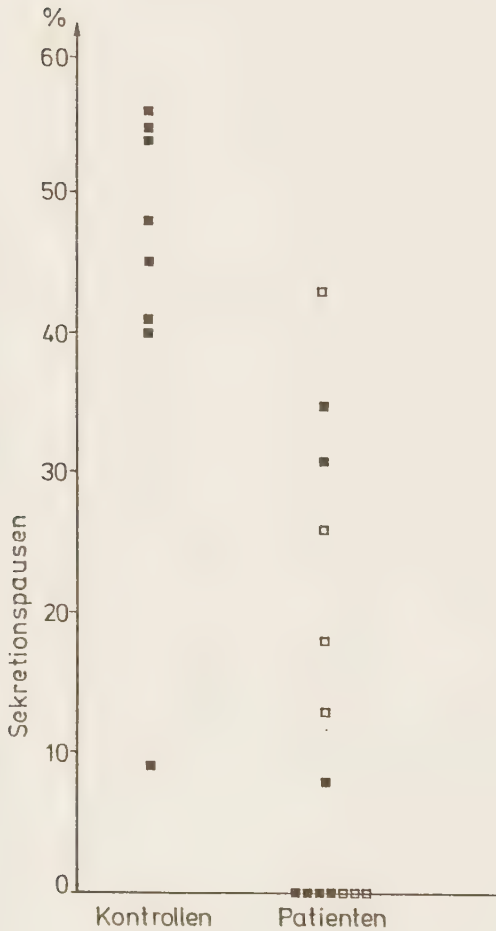


Abb. 28: Prozentualer Anteil der Sekretionspausen (HGH-Sekretion ≤ 3 ng/ml) an allen HGH-Messungen. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb. 29

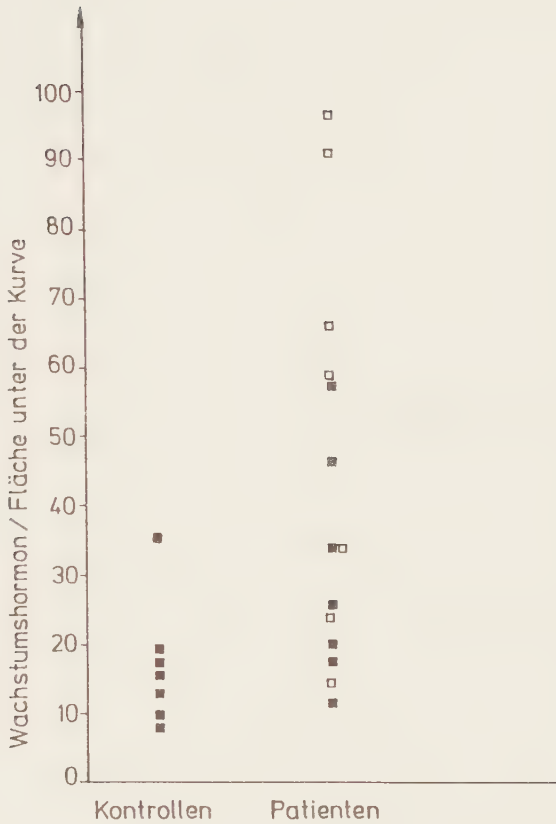


Abb. 29: Gesamtfläche der HGH-Sekretion in willkürlichen Einheiten. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

Abb. 30

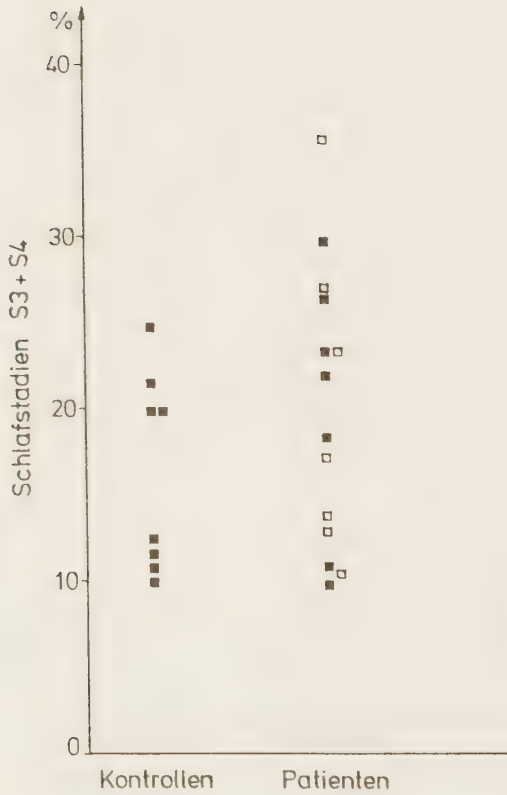


Abb.30: Prozentualer Anteil der Schlafstadien S3 und S4 am Gesamtschlaf. Die offenen Quadrate kennzeichnen Nächte mit einer hypoglykämischen Episode.

LEBENS LAUF

Name: Ingrid Maria Färber
geb. Kottmüller

Geburtsdatum: 3. August 1957

Geburtsort: München

Familienstand: verheiratet seit Jan.86

Schulbesuch: 1963-67 Grundschule Feldkirchen, Mchn.
1967-71 Städt. St. Anna Gymnasium, Mchn.
1971-76 Städt. Theodolinden
Gymnasium, Mchn.
1976 Abitur, Note 2

Studium: 1977-80 Studium der Diplom Chemie
Ludwig Maximilians Universität, Mchn.
1981 Diplom Vorprüfung in Chemie
1980-86 Studium der Humanmedizin
Ludwig Maximilians Universität, Mchn.
1985-86 Praktisches Jahr
Ärztliche Prüfung
1983 1. Abschnitt
1985 2. Abschnitt
1986 3. Abschnitt

Promotion: 1984-87 Anfertigung der vorliegenden
Dissertation unter Leitung von Dr.H.
Walter und Dr.phil.habil H.Schulz am
Institut für Diabetesforschung des
Krankenhauses München Schwabing (Vor-
stand: Prof.Dr.H.Mehnert) in Zusammen-
arbeit mit dem Max-Planck-Institut für
Psychiatrie, München (Leiter: Prof.Dr.
D.Ploog)

